

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/81834>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. Zij stelt zich als doel de leden van de NVOG en andere specialisten, die werkzaam zijn op het gebied van de gynaecologie, perinatologie en voortplantingskunde, op de hoogte te houden van nieuwe ontwikkelingen op deze deelterreinen. Het NTOG probeert haar doel te bereiken door middel van vaste rubrieken, columns, commentaren, wetenschappelijke artikelen, congresverslagen en themanummers.

De vereniging NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.

Colofon

REDACTIE:

S.A. Scherjon, *hoofdredacteur*
A.J. Goverde, *adjunct hoofdredacteur*;
voortplantingsgeneeskunde
M.P.M. Burger, *gynaecologie*
E. Hiemstra, *namens de VAGO*
P.C. Scholten, *namens de NVOG*

REDACTIERAAD:

J. van Eyck
V. Mijatovic
D.M.V. Pelikan
R.A.K. Samlal
E. Slager
J.A. Stoutjesdijk
F.P.H.A. Vandenbussche
R.M.F. van der Weiden
G.H. de Wet, *redigeren abstracts*
F.W. Worst

REDACTIESECRETARIAAT NTOG

A.C.M. Louwes,
Postbus 20075, 3502 LB Utrecht
Alle kopij dient ter beoordeling naar het redactie-secretariaat te worden gezonden. Hier kunnen ook de richtlijnen voor auteurs worden aangevraagd.
E-mail: ntog@nvog.nl

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG Partner in medische communicatie
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Tel. (023) 551 48 88
www.dchg.nl
E-mail: info@dchg.nl

OPLAGE

1600 exemplaren, 10 x per jaar.

ABONNEMENTEN

Standaard € 183,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar. Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van

abonnements:
DCHG Partner in medische communicatie,
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Tel.: 023-5514888,
Fax: 023-5515522,
E-mail: info@dchg.nl.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.nvog.nl

AFBEELDING OMSLAG

De vrouwenfiguur op de voorzijde is van de hand van Amedeo Modigliani. ©Getty Images

ISSN 0921-4011

Inhoud

- 2 Editorial
S.A. Scherjon
- 3 Niet verrassend, wel problematisch
Professionals uit de zorg, wetenschap en politiek reageren op Peristat-II
S. Hijlkema
- 6 Foetale hydronefrose: van echografische bevinding naar beleid
A. van der Steen, J. van Eyck en J.M.E. Quak
- 10 Natural Family Planning als behandeloptie bij een onbegrepen fertiliteitsstoornis?
E. Winkel en D.D.M. Braat
- 13 Vasa praevia als oorzaak van foetale verbloeding. Een verrassing?
A.M. van Sijl, A.C.M. Nanne en J.P. Lips
- 17 Preterm premature rupture of membranes in een derdelijnscentrum: is terugverwijzen naar de tweede lijn na de 32e week veilig voor de neonat?
E. Hoogakker, C. Hulzebos en G.G. Zeeman
- 21 Uit de Koepel Kwaliteit
V. van Dooren
- 22 NOBT
S.F.P.J. Coppus
- 23 Richtlijnen voor auteurs NTOG

Het nieuwe jaar goed begonnen

S.A. SCHERJON



Moeilijk herkenbaar op deze foto van een Surinaamse, meer dan driehonderd jaar oude grafsteen, is de bijl – en opmerkelijk ook een hand – die de levensboom heeft gekapt; een symbool dat terugkomt op stenen bij een sterfte op een te jonge leeftijd. Een goed beeld en metafoor voor de discussie in Nederland na het uitkomen van de eerste Peristat-II-gegevens. Welke factoren – wat is de bijl en wat is de hand – zijn er die ervoor zorgen dat deze te vroege sterfte optreedt. En, zijn er eigenschappen van de boom die ook bijdragen aan de verontrustende kerngetallen.

Waarvoor we aanvankelijk vreesden, is gelukkig niet gebeurd. Door de inzet van velen¹, ook van het bestuur van de NVOG, is er – bij de verschijning van de artikelen over Peristat-II in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*², – geen storm van kritiek ontstaan, waarvan de achtergrond toch veelal onbegrip is. Dat onbegrip kan ook niet anders en is op zich heel logisch, omdat wij ook (nog) niet begrijpen waarom wij met Frankrijk en Letland de laagste positie bekleden in de Europese

rangorde van perinatale sterfte. Op zich weten we sinds Peristat-I en bevestigd door Peristat-II dat onze perinatale sterfte in vergelijking met andere Europese landen hoger is. De achtergronden daarvan kennen is essentieel voor iedereen die direct en indirect betrokken is bij de verloskundige zorg.

Ik heb er veel vertrouwen in, vooral ook door de door iedereen nu gekozen weg dat we met een zorgvuldige analyse en discussie allereerst de achtergronden van deze positie gaan begrijpen en waar dat nodig is, in gezamenlijkheid de weg van de verbetering zullen ingaan. In die richting zijn sinds 2004 – de periode waarover de getallen gaan – al enkele stappen gezet, zoals de invoering van het aanbod van routinematig structureel echografisch onderzoek. Hierdoor zal bijvoorbeeld het aantal kinderen dat na 24 weken wordt geboren met een lethaal neurale buis zeker afnemen. Dit zal een herkenbaar effect hebben op onze kerngetallen³. En ook de analyse van het gevoerde Nederlandse perinatologisch beleid, bijvoorbeeld bij de extreem vroeggeborenen, zal

zeker bijdragen tot een beter inzicht in onze kerngetallen. Het is voor iedere betrokkene bij de verloskunde essentieel om deze inzichten te kennen. Vooruitlopend op een gezamenlijk Peristat-nummer met het *Tijdschrift voor Verloskunde* en het *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* hebben we een aantal personen geïnterviewd over Peristat-II, om daarmee toch al aandacht te besteden aan dit belangrijke issue.

Als nieuwe hoofdredacteur wil ik graag van deze gelegenheid gebruik maken om iedereen het beste toe te wensen voor 2009 en meer specifiek dat we de ontwikkeling van het NTOG in lijn van de afgelopen jaren kunnen voortzetten. Alle nummers van het afgelopen jaren doorbladerend ben ik onder de indruk van de breedte van onderwerpen die aan bod gekomen zijn. We zijn erg benieuwd hoe het dit jaar zal gaan lopen en willen graag met iedereen mogelijke initiatieven bespreken. Ik verheug me op de komende periode als hoofdredacteur van het NTOG!

Literatuur

1. <http://www.uitzendinggemist.nl> - NOS 20.00 uur journaal van 11 december 2008.
2. Manhango AD, Buitendijk SE, Hukkelhoven CWPM, Ravelli ACJ, Rijninks-van Driel GC, Tamminga P, Nijhuis JG. Hoge perinatale sterfte in Nederland vergeleken met andere Europese landen: Peristat-II. *Ned Tijdschr Geneeskunde*. 2008; 152: 2718-2727.
3. Davidoff MJ, Petrini J, Damus K, Russell RB, Mattison D. Neural Tube Defect-specific infant mortality in the United States. *Teratology*. 2002; 66: S17-S22.

Niet verrassend, wel problematisch

Professionals uit de zorg, wetenschap en politiek reageren op Peristat-II

S. HIJLKEMA

Wetenschapsjournaliste, DCHG Haarlem

“Gynaecologen moeten dichter bij de patiënt blijven”

“We kunnen er na deze tweede meting niet meer omheen: we doen het écht niet goed”, concludeert hoogleraar verloskunde **Jan Nijhuis** van het academisch ziekenhuis Maastricht. “Het verbaast me niet dat Peristat-II het vorige onderzoek bevestigt, aangezien er in 2004 nog weinig activiteiten waren ondernomen.”

Een van Nijhuis' grootste ergernissen is de Nederlandse zelfgenoegzaamheid: “We zijn gauw tevreden met onszelf en leunen makkelijk achterover. Het is net als met voetballen: we vinden dat we geweldig zijn, alleen maken we nooit doelpunten... We moeten ophouden onze slechte perinatale uitkomsten aan internationale registratieverschillen te wijten. Ongetwijfeld zijn die verschillen er, maar ook in Nederland is er nog steeds een onderrapportage van de perinatale sterfte.” Nijhuis roept op tot bescheidenheid en kritisch kijken naar het eigen handelen: “Sterfte is een vrij hard cijfer. En laten we ook niet vergeten dat veel vrouwen drie jaar na dato zelf niet tevreden zijn over hun bevalling. Op geen enkele manier kun je vaststellen dat we het geweldig goed doen. We moeten dat accepteren en mogen niet rusten omdat we verbeteracties ondernomen hebben.”

De bekende oorzaken voor onze relatief hoge perinatale sterfte, zoals oudere moeders en meerlingen, verklaren onze positie slechts deels. Het zou Nijhuis niets verbazen als een gebrekkige zorglogistiek en samenwerking boosdoeners zijn: “Een gemeenschappelijk, elektronisch dossier voor de huisartsen, verloskundigen, gynaecologen en kinderartsen ontbreekt nog steeds en de samenwerking in de keten kan veel beter. Gynaecologen moeten bovendien de hand in eigen boezem steken en erkennen dat ze soms teveel delegeren aan klinisch verloskundigen en arts-assistenten. Ze zullen dichter bij de patiënten moeten blijven en beter moeten samenwerken met de eerste lijn. Nieuwe epidemiologische studies en de perinatale audit moeten de komende periode meer duidelijkheid bieden.”

“Ik verwacht dat bij zorgverleners de tevredenheid over het eigen handelen zal afnemen en de perinatale sterfte ook. Een plek in de top 15 in Peristat-III is haalbaar. Ik denk dat we niet op nummer 1 moeten willen staan, maar bij de top 10 zou ik toch wel willen horen. Eigenlijk moeten we vooral laten zien dat onze perinatale sterfte blijft dalen.”



“Ik kan zo al twee casussen aanhalen waarbij een baby onnodig overleed”

“Peristat is een heel goede poging om in Europees verband te kijken welk effect beleidsveranderingen in de medische wereld en de politiek kunnen hebben”, aldus Tweede Kamerlid voor het CDA **Janneke Schermers**. “Maar daarvoor moeten we eerst alles op alles zetten om de Europese cijfers onderling beter vergelijkbaar te maken. En we moeten enorm voorzichtig zijn met het interpreteren van de cijfers, zoals blijkt uit de – onterechte – kritiek op de thuisbevalling de vorige keer.”

Als voormalig gynaecoloog en senior inspecteur Gezondheidszorg voelt ze een sterke betrokkenheid bij de materie Peristat. Als inspecteur hekelde ze al de onduidelijkheden rondom de verantwoordelijkheden van de klinisch verloskundigen: “Ik kan zo al twee casussen uit die tijd aanhalen waarbij een baby onnodig overleed doordat er onduidelijkheid was over de taken en verantwoordelijkheden van de klinisch verloskundige ten opzichte van de arts-assistent. De één dacht dat de ander zou kijken, en andersom. Dat zijn zulke schrijnende verhalen... Het gaat mij er dus om dat er duidelijkheid komt.”

Op 22 oktober 2008 diende ze daarom een motie in: die taakomschrijving moet er vóór 1 april 2009 komen. “Er moet een afspraak komen waarin zowel de eerste als de tweede lijn zich kan vinden – daar ligt namelijk het probleem. Binnen de kamer heb ik de mogelijkheid aangegrepen om dat te doorbreken. De druk van mijn motie moet daarvoor zorgen, die is tenslotte kamerbreed aangenomen.”

Ook zet ze in op het behoud van de thuisbevalling “omdat de bevalling een natuurlijk gebeuren is. We moeten niet alle bevallingen klinisch gaan doen en ze 's nachts ook nog concentreren. De medische mogelijkheden moeten we dankbaar aanvaarden, maar alleen op momenten dat dat nodig is. Vrouwen moeten kunnen blijven kiezen voor een thuisbevalling of een bevalling in het ziekenhuis.”

Na de ondernomen overheidsinitiatieven als het instellen van de stuurgroep Zwangerschap en Geboorte zal Den Haag voorlopig vooral afwachten, aldus Schermers: “De minister heeft een heel traject uitgezet dat de belangrijkste punten covert. Nu dat op de rails staat, kunnen wij niet veel meer doen dan het goed in de gaten houden en mogelijk nieuwe problemen aankaarten. De verantwoordelijkheid voor de veiligheid van de zorg ligt, zoals altijd, bij de beroepsgroepen zelf.”





“We moeten uit de hekkensluispositie weg”

De resultaten van Peristat-II verrassen het NVOG-bestuur niet, aldus voorzitter Ellen Everhardt. “De cijfers stammen uit 2004, het jaar van de resultaten van Peristat-I. Het is dus niet verwonderlijk dat van de verbeteracties die sindsdien in gang gezet zijn in Peristat-II nog niets is terug te vinden. De perinatale sterfte daalt gelukkig wel. Met alle initiatieven die de laatste jaren in gang gezet zijn hebben we goede hoop dat we bij Peristat-III op zijn minst in de middenmoot uitkomen.” Dat wil niet zeggen dat gynaecologen de verloskundige zorg vanaf nu kunnen laten voor wat het is, benadrukt ze: “Ze moeten hun verantwoordelijkheid nemen door hun regiefunctie in de praktijk waar te maken.”

Uit een recente enquête van de beroepsbelangencommissie (BBC) blijkt dat er in sommige ziekenhuizen ‘s nachts alleen een verpleegkundige aanwezig is op de verloskamer. “Tijdens het minisymposium van afgelopen voorjaar heb ik alle gynaecologen opgeroepen om te kijken hoe veilig het is om te bevallen in hun eigen verloskundige praktijk. Om eens eerlijk te beoordelen of ze er zelf zouden durven bevallen, ongeacht wie er dienst of voorwacht heeft. Ik hoopte dat de praktijken met ‘s nachts slechts een verpleegkundige op de werkvloer of een onervaren agnio als voorwacht veranderingen zouden doorvoeren.”

De NVOG ontwikkelt momenteel een norm die aangeeft waaraan de verloskundige zorg in ziekenhuizen moet voldoen. “Op de eerste plaats om daarmee de kwaliteit van zorg op de verloskamer te borgen, maar ook om onze beroepsgroep een steun in de rug te geven bij de onderhandelingen met ziektekostenverzekeraars.”

Een andere must is volgens haar een gemeenschappelijk elektronisch patiëntendossier, dat voor de gehele verloskundige keten beschikbaar moet komen. “De registraties van de verschillende schakels sluiten niet goed op elkaar aan. Ik hoop dat implementatie van een gemeenschappelijk verloskundig dossier een van de adviezen zal zijn, die de Stuurgroep Zwangerschap en Geboorte in april 2010 aan de minister zal geven.”

“Die Stuurgroep zal ook inventariseren hoe we de verloskundige keten zo sterk mogelijk kunnen maken en zal adviezen geven over hoe de organisatie van de zorg verbeterd kan worden. Ik verwacht dat ook de Perinatale Audit op termijn tot verbeteringen in de verloskundige zorg zal leiden.” Positie nummer één in Europa hoeven we niet te ambiëren, meent ze: “Maar we moeten wel uit de hekkensluispositie weg.”



“Je transporteert een stukje pathologie de grens over”

“Nederland heeft een reëel probleem”, aldus de Vlaamse hoogleraar gynaecologie **Yves Jacquemyn** van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen. “In Nederland is er over Peristat-II veel meer te doen dan bij ons – wij zitten in de middenmoot, een prima plek. We zouden misschien minder episiotomieën moeten zetten, maar daarvan liggen we niet wakker.”

De veelgehoorde Vlaamse reflex waarbij de Nederlandse thuisbevalling de boosdoener zou zijn, veegt hij van tafel. Hij maakt zich wel anderszins zorgen: “Ik hoop dat Nederland niet onnodig veel tijd steekt in het vergroten van de kraamklinieken, om achteraf te ontdekken dat dat niets oplost. In Vlaanderen hebben we kraamklinieken van zeshonderd bevallingen per jaar en die doen het prima.”

De werkelijke Nederlandse perinatale sterfte is hoger dan uit Peristat-II blijkt, meent hij. “Elk jaar krijgen wij nogal wat baby’s en zwangeren over waarvoor in Nederland geen plaats is. Daarmee transporteer je een stukje pathologie de grens over; omgekeerd bestaat dat niet. Nederland zegt: vol is vol. Wij zeggen: vol, er kan er nog wel eentje bij. Misschien moeten wij daarin strikter worden.”

Jacquemyn benadrukt dat de drempel naar het ziekenhuis voor Nederlandse zwangeren veel groter is dan voor Vlaamse, ook binnen risicogroepen. “Meer dan negentig procent van de Vlaamse zwangere vrouwen wordt volledig door de gynaecoloog begeleid. Ze belanden zelden in een ernstig zieke toestand bij ons. Misschien monitoren we de zwangerschap wel overmatig, maar goed, onze resultaten zijn niet slecht. De persoonlijke betrokkenheid is groter en dat stimuleert de kwaliteit van de zorg. Gynaecologen die patiënten naar ons verwijzen, komen vaak bij hun patiënten op bezoek. In Nederland gebeurt dat niet vaak denk ik.”

Wat kan Nederland leren van de Vlaamse perinatale registratie? “Hou het eenvoudig en in eigen hand. Hoe meer vragen je stelt, hoe minder correct en volledig artsen antwoorden. Onze artsen winnen er overigens ook tijd mee: ze hoeven het statistische luik van de geboorteaangifte bij de gemeente niet in te vullen als ze goed registreren.”

“De sterftecijfers binnen Europa moeten veel dichter bij elkaar komen. Of nummer één zijn wenselijk is, hangt af van waaróm je dat bent. Luxemburg heeft bijvoorbeeld een lage neonatale sterfte omdat ze geen groot centrum heeft voor zeer zieke moeders en kinderen; die worden allemaal geëxporteerd.”



“Zorgverleners moeten eerlijker zijn over fouten en bijna-fouten”

De verloskundig actieve huisarts **André de Vries** is enerzijds teleurgesteld in de hoge perinatale sterfte die uit Peristat-II blijkt en anderzijds weinig verbaasd: “Er is weinig veranderd sinds het onderzoek in 2004. Ik vind het wel schokkend om in het *NTvG* te lezen dat de perinatale sterfte in onze vier grote steden ruim twintig procent hoger is dan in de rest van Nederland¹.”

Zowel huisartsen als verloskundigen zouden actiever en eerder aandacht moeten besteden aan zwangeren, meent hij. “We moeten beter beseffen dat de zwangerschap voor bepaalde vrouwen – zoals vrouwen met overgewicht – geen ‘gezonde ziekte’ is. Hen moeten we beter controleren, actiever en eerder adviseren over hun leefstijl en wellicht eerder verwijzen. Preconceptiezorg vind ik bovendien erg belangrijk en voornamelijk een taak voor de huisarts. De beperkte kennis van vrouwen over zwangerschap, leefstijl, borstvoeding, et cetera is mogelijk ook een oorzaak voor onze slechte perinatale prestaties. Ik hoop dat meer huisartsen aan de slag zullen gaan met preconceptioneel advies.”

Het verbaast hem niets dat uit nog ongepubliceerde data blijkt dat de thuisbevalling niet de zondebok is. Toch benadrukt hij dat zorgverleners, inclusief hijzelf, zich niet moeten onttrekken aan een gezonde dosis zelfkritiek. “De overdracht van de eerste naar de tweede lijn moeten we bijvoorbeeld zorgvuldiger begeleiden. De perinatale audit zal erg belangrijk zijn om dergelijke suboptimale factoren te identificeren. Ik vind overigens dat je na elke bevalling – dus ook als ze goed is gegaan – naar verbeterpunten moet zoeken. Zorgverleners moeten eerlijker zijn over fouten en bijna-fouten.”

Peristat-III zal de gegevens van de sinds enige tijd registrerende verloskundig actieve huisartsen meenemen. Sinds dit jaar zijn zij verplicht tot registratie en inschrijving in het CHBB-register verloskunde – dat inmiddels 151 huisartsen telt². De beroepsvereniging telt er ruim tweehonderd, weet De Vries. Zelf begon hij halverwege 2006 met registreren: “Ik verwacht dat de huisartsen het evengoed doen als de verloskundigen. Mochten wij zelf iets beter uit de bus komen, dan zou dat overigens kunnen liggen aan het feit dat wij minder in achterstandswijken werken. Overall gezien denk ik dat we het met zijn allen binnen vier jaar wel beter zullen gaan doen.”

1. J.P.de Graaf et al. *NTvG* 2008;152:2734-40.
2. www.chbb.nl (12-01-2009).



“We moeten weten waaróm...”

Vooraf onze onwetendheid over de oorzaak van de slechte Nederlandse perinatale cijfers baart professor **Simone Buitendijk** van het LUMC en TNO zorgen. “Ik vind het zorgwekkend dat we eigenlijk niet weten waardoor we het slecht doen. De kans dat we door toeval onderaan staan, is nu in ieder geval veel kleiner geworden.”

De na Peristat-I hevig in opspraak geraakte thuisbevalling bewijst in een nog ongepubliceerd onderzoek alvast haar onschuld. Bij ongeveer een half miljoen onderzochte laagrisicobevallingen uit de LVR blijkt de perinatale sterfte bij thuisbevallingen en poliklinische bevallingen gelijk, verklapt de hoogleraar.

“Alleen op basis van de onderliggende oorzaken kan Nederland de perinatale sterfte aanpakken. We moeten weten waaróm... Dan pas kunnen we bepalen welke oorzaken we eventueel willen wegnemen. De terughoudendheid van neonatologen in het agressief behandelen van kinderen met een ernstige afwijking zouden we naar mijn mening bijvoorbeeld niet moeten veranderen om de sterfte naar beneden te krijgen.”

Het wordt tijd dat de verloskundige zorg haar achterstallige onderhoud inhaalt, meent ze: “We hebben decennialang gedacht dat we de verloskundige zorg mooi voor elkaar hadden. Alleen een stuurgroep en een perinatale audit zijn momenteel niet genoeg. We moeten zowel gerandomiseerd interventieonderzoek als kwalitatief onderzoek doen. Academisering van de verloskundigen is daarbij erg belangrijk, ook voor een gelijkwaardige samenwerking met de tweede lijn. De eerste lijn verdiept zich steeds meer in de onderzoeksvragen, maar dat mag wel in een hogere versnelling.” Een groot gemis in Peristat-II vindt ze de afwezigheid van vergelijkbare data over bijvoorbeeld etniciteit en sociaal economische status. “We zouden meer in gesprek moeten gaan met allochtone zwangeren; hun situatie is echt zorgelijk. De registratiewijze van etniciteit in de LVR is momenteel achterhaald en gaat binnenkort gelukkig op de schop.”

Dat de Peristat-II-data weinig relevant zouden zijn voor Nederland anno 2009, gaat er bij haar niet in. “Ik geloof er geen barst van dat de huidige perinatale sterfte veel lager is door veranderingen sinds 2004. Het structurele echoscopische onderzoek en het single-embryotransferbeleid helpen mogelijk, maar verder ben ik niet onder de indruk. Bij Peristat-III zullen we het niet veel beter doen. De perinatale audit, de stuurgroep Zwangerschap en Geboorte en de verbeterde registratie kunnen de situatie in 2009 nog niet verbeteren.”

Foetale hydronefrose: van echografische bevinding naar beleid

A. VAN DER STEEN¹, J. VAN EYCK² EN J.M.E. QUAK³

¹ Arts assistent, afdeling Gynaecologie, Isala Klinieken, Zwolle

² Gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Isala Klinieken, Zwolle

³ Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Isala klinieken, Zwolle

INLEIDING

Sinds de invoering van het routine structureel echoscopisch onderzoek (SEO) rond de twintigste zwangerschapsweek worden veel vrouwen verwezen in verband met een verwijd pyelum bij de foetus. Er bestaat onduidelijkheid over de klinische relevantie van deze echoscopische bevinding, wat kan leiden tot onrust bij de aanstaande ouders en mogelijk overdiagnostiek. In dit artikel wordt het probleem uiteengezet en een protocol beschreven voor het klinisch vervolg van deze bevinding.

HYDRONEFROSE

Er zijn twee gangbare methoden om de mate van hydronefrose weer te geven. De eerste is volgens de classificatie van de Society of Fetal Urology (SFU) waarbij de dilatatie van het pyelum gegradeerd wordt van nul tot vier (tabel 1).¹

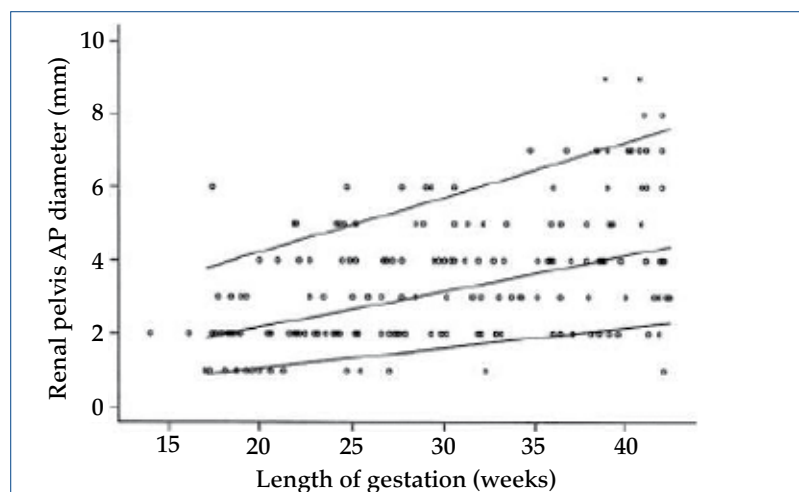
Een tweede methode om hydronefrose te classificeren is door de anteroposterieure (AP) diameter van het pyelum op te meten. Dit wordt gedaan op een transversale doorsnede van het abdomen op het widest punt van het pyelum. Voor de AP-diameter van het pyelum zijn twee groeicurves gepubliceerd, die dezelfde afkapwaarden definiëren. Hierbij ligt de p90 bij twintig weken amenorroeëduur op 4 mm. Bij 35 weken zwangerschap is dit 7 mm (figuur 1).^{2,3} Foetale hydronefrose komt voor bij zowel mannelijke als vrouwelijke foetus- sen, in een verhouding van 2:1.¹

Hierbij wordt beschreven dat bij een diameter onder de 7 mm in het tweede en onder de 10 mm in het derde trimester bij 12% van de patiënten pathologie aan de nieren gevonden wordt. Bij een diameter boven de 10 mm in het tweede trimester en boven de 15 mm in het derde trimester wordt bij 88% van de foetussen obstructie of reflux gediagnosticeerd (tabel 2).⁴ Als er alleen in het tweede trimester een dilatatie gevonden wordt, is er 12% kans op significante nefropathie, met een afwijkende

echo of mictiecystogram na de geboorte. In het derde trimester is dit 25% en als er in beide trimesters pyelumdilatatie wordt gezien is er 40% kans op pathologie (tabel 3).⁵ Er is dus een duidelijk toegenomen kans op pathologie naarmate de dilatatie langer in de zwangerschap bestaat. Verder blijkt dat met name bij obstructie van de nieren deze dilatatie ernstiger wordt naarmate de zwangerschap vordert, terwijl bij niet-obstructieve pathologie de dilatatie min of meer gelijk blijft.¹

Graad	SFU
0	Geen dilatatie
I	Dilatatie van het pyelum
II	Dilatatie van het pyelum en enkele calices zichtbaar
III	Dilatatie van het pyelum en alle calices zichtbaar
IV	Als III met dunner wordend parenchym

Tabel 1. Gradering voor foetale hydronefrose van SFU, Society of Fetal Urology.



Figuur 1. Groeicurve AP-diameter van het foetale pyelum. Gepubliceerd met toestemming van Prenatal Diagnosis.

De ernst van de pathologie hangt tevens af van andere bevindingen zoals dilatatie van de calices, aanwezigheid van hydro-ureter, versterkte echogeniciteit van de nier, dunner wordend nierparenchym, blaasdilatatie, urethradilatatie en oligohydramnion.⁴ Ook is de prognose afhankelijk van eventuele comorbiditeit die geassocieerd is met nierafwijkingen, zoals het downsyndroom, microcefalie en een omphalocele.

KLINISCHE RELEVANTIE

De klinische relevantie is met name afhankelijk van de ernst van de hydronefrose en de verwachte oorzaak ervan. Foetale hydronefrose is in 48% van de gevallen voorbijgaand, andere oorzaken zijn:⁶

- Fysiologisch, 15%
- Subpelviene stenose, 11%
- Vesico-ureterale reflux, 9%
- Obstructieve mega-ureter, 4%
- Cysteuze nierafwijkingen, 2%
- Ureterokèle, 2%
- Urethra-klappen, 1%

Zeldzame oorzaken van hydronefrose kunnen zijn het prune-belly syndroom, waarbij de abdominale musculatuur afwezig is en de testes niet zijn ingedaald, urethra-atresie en een duplexstelsel. Een monoarteriële navelstreng kan gepaard gaan met meerdere urologische afwijkingen.⁶

De volgende factoren zijn prognostisch ongunstig: bilaterale hydronefrose, tekenen van renale dysplasie, oligohydramnion, longhypoplasie, veranderingen in de foetale urinebiochemie en afwijkende karyotypering.¹

Over het algemeen kan postnataal onderzoek verricht worden op dag vijf tot zeven na de geboorte, maar niet in de fysiologisch oligurische periode in de eerste 48 uur postpartum. In de volgende uitzonderlijke gevallen is direct verder onderzoek aangewezen:¹

- Ernstige bilaterale urinewegdilatatie.
- Dilatatie bij slechts één functionerende nier.
- Verdenking op urethra-klappen.
- Geobstrueerd dubbelsysteem.

Er zijn diverse onderzoeken die verricht kunnen worden om de

Postnatale pathologie (%)	Mate van hydronefrose					
	Mild	Mild-matig	Matig	Matig-ernstig	Ernstig	Trend
2e trimester	<7	<10	7-10	>7	>10	
3e trimester	<10	<15	9-15	>9	>15	
Totaal	11.9	39.0	45.1	72.1	88.3	<0.001
Subpelviene stenose	4.9	13.6	17.0	36.9	54.3	<0.001
Vesico-ureterale reflux	4.4	10.8	14.0	12.3	8.5	0.10
Urethra-klappen	0.2	0.9	0.9	6.7	5.3	<0.001
Ureterobstructie	1.2	11.7	9.8	10.6	5.3	0.025
Overig	1.2	1.9	3.4	5.6	14.9	0.002

Tabel 2. Kans op postnatale pathologie bij verschillende mate van hydronefrose. Hierin wordt mild omschreven als <7 mm in het tweede trimester en <10 mm in het derde trimester, enzovoort voor de overige maten van hydronefrose. Toegevoegd met toestemming van Pediatrics.

%	Pyelumdilatatie vastgesteld in:		
	2e trimester	3e trimester	2e en 3e trimester
Postnatale dilatatie	29	66	71
Significante nefro-uropathie	12	25	40

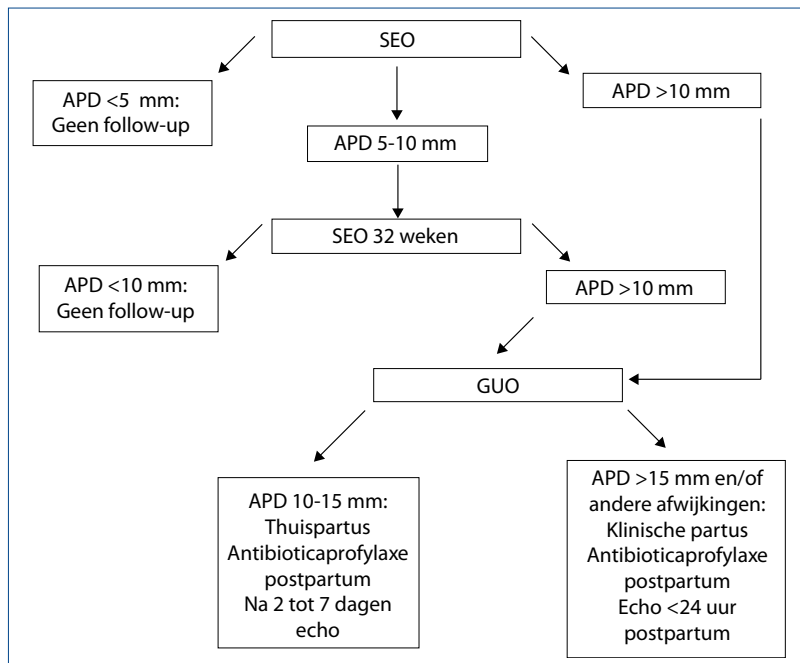
Tabel 3. Percentage postnatale dilatatie en significante pathologie bij afwijkingen gedetecteerd in het tweede en derde trimester. Gepubliceerd met toestemming van Am J Obstet Gynecol.

oorzaak van hydronefrose postpartum vast te stellen. Van belang is om postpartum echografisch vast te stellen of er daadwerkelijk sprake is van hydronefrose. Dit omdat een groot deel van de hydronefrose in de loop van de zwangerschap verdwijnt. Mictiecystografie is een onderzoek dat gebruikt wordt om vesico-ureterale reflux op het spoor te komen. Hierbij wordt contrastvloeistof met een katheter ingebracht in de blaas, waarna tijdens de mictie gekeken wordt of er terugvloed is van urine in de ureteren. Om obstructie van de nieren aan te tonen wordt nierscintigrafie met diureserenografie gedaan. Hierbij wordt technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine (Tc99mMAG3) intraveneus gegeven, waarbij de eerste minuten de uptake van het radio-isotoop door beide nieren wordt bekeken. Vervolgens wordt intraveneus furosemide gegeven en wordt er een wash-outcurve gemaakt van het radio-isotoop. In een verwijd systeem zal zonder obstructie het radio-isotoop binnen vijftien minuten verdwenen zijn. Als de wash-out langer duurt dan twintig minuten is er sprake van een geobstrueerd systeem. Een kanttekening hierbij is dat de glomerulaire filtratie van de neonat lager is dan bij een volwassene

en dat deze test dus tot een groot aantal fout-positieven kan leiden. Eventuele andere nierafwijkingen kunnen soms goed in beeld gebracht worden met MRI.¹

BEHANDELING

Over het gebruik van antibiotica direct postpartum is de literatuur niet eenduidig. Beschreven wordt dat er bij een dilatatie graad 3-4 volgens de SFU-criteria 36% kans op een urineweginfectie postpartum is.⁷ Het nut van profylactische antibiotica is hierin echter nooit bewezen. In de diverse literatuur wordt aangeraden om bij een ernstige bilaterale pyelumverwijding, of bij een ernstige verwijding bij slechts één functionerende nier, direct postpartum te starten met antibiotica. Als er een bewezen vesico-ureterale reflux is, wordt veelal wel antibioticaprofylaxe gegeven, in de vorm van amoxicilline of trimethoprim. Bij mildere vormen van hydronefrose is geen consensus over het gebruik van antibiotica, hiernaar is nog geen prospectief onderzoek gedaan. De behandeling is afhankelijk van de oorzaak van de hydronefrose. In een enkel geval wordt intra-uteriene drainage van de blaas verricht bij verdenking op urethra-klappen. Het doel van deze



Figuur 2. Model protocol voor follow-up vanaf het structureel echoscopisch onderzoek bij twintig weken amenorroe.

procedure is het bestrijden van een oligo- of anhydramnion en daarmee van longhypoplasie, want een betere glomerular filtration rate (GFR) wordt hiermee niet bereikt. Het nierparenchym wordt namelijk al vroeg in de zwangerschap dysplastisch.⁸ Er zijn diverse chirurgische interventies voor de verschillende aandoeningen die hydronefrose kunnen veroorzaken, zoals pyelumplastiek, het klieven van urethraleppen en het verwijderen van de afunctionele bovenpool van de nier bij een duplexsysteem. Van groot belang is te weten dat 65 procent van de vesico-ureterale reflux vanzelf verdwijnt. Bij een persisterende reflux kan een STING-procedure verricht worden waarbij subureterale injectie van Deflux het klepmechanisme versterkt. Indien dit niet succesvol is kunnen de ureteren opnieuw in de blaas geïmplanteerd worden. Als door een ernstige hydronefrose, met name bij geobstrueerde nieren, de nier afunctioneel is geworden wordt een nefrectomie verricht.⁹

CONCLUSIE

Als bij het structureel echoscopisch onderzoek bij twintig weken een verwijd pyelum wordt gevonden bij de foetus is dit een reden om patiënte in te sturen naar de tweede lijn. Om de hydronefrose tijdens de zwangerschap te

vervolgen is het voldoende om in het derde trimester nogmaals een uitgebreide echo te maken, waarbij gelet moet worden op de mate van hydronefrose, maar ook op andere nierafwijkingen en op aanwijzingen voor meer complexe aangeboren afwijkingen of een syndroom. Indien in het derde trimester een ernstige hydronefrose wordt vastgesteld, dat wil zeggen een AP-diameter van meer dan vijftien millimeter, is follow-up direct postpartum altijd aangewezen. De zin van antibiotica ter voorkoming van urineweginfecties is niet bewezen, maar lijkt wel aannemelijk, met name bij ernstige hydronefrose. Over de relevantie van milde hydronefrose bij de foetus bestaat nog veel onduidelijkheid. Een prospectief onderzoek zou hierin antwoorden kunnen verschaffen. In ieder geval is de meest waarschijnlijke diagnose en daarmee de prognose afhankelijk van de ernst van de hydronefrose.

MODEL PROTOCOL

Omdat er in onze kliniek behoefte was aan een protocol voor de follow-up van een verwijd pyelum dat ontdekt is bij de structurele echo bij twintig weken werd een protocol opgesteld aan de hand van hierboven beschreven literatuur (figuur 2). De Werkgroep Foetale Echoscopie zal binnenkort

een beleidsadvies publiceren over onverwachte bevindingen bij het SEO, waaronder pyelectasie.¹⁰ Het advies hierbij is om bij een pyelumdilatatatie tussen 5 en 10 mm in het tweede trimester, zelf het SEO te herhalen bij 32 weken. Indien de dilatatie dan minder dan 10 mm is, kan de zwangerschap in de eerste lijn vervolgd worden en zijn verdere onderzoeken niet noodzakelijk. Als er bij een SEO een AP-diameter van meer dan 10 mm wordt gemeten is verwijzing naar de tweede lijn noodzakelijk voor een geavanceerd ultrageluids-onderzoek (GUO). Om ons aan dit advies te confirmeren wordt in ons protocol gebruikgemaakt van dezelfde afkapwaarden. Bij een milde hydronefrose (onder 10 mm) is het voorstel om ongeveer een week na de geboorte van het kind een echo van de nieren te maken. Omdat direct postpartum geen interventie nodig is, kan de patiënte indien zij dit wenst thuis bevallen. Wel dient extra aandacht geschonken te worden aan de mictie van de neonaat. Bovendien is van belang te letten op tekenen van infectie, zoals koorts, ondertemperatuur en kreunen, omdat het kind een vergrote kans heeft een urosepsis te ontwikkelen. Bij een matige hydronefrose (10 tot 15 mm) wordt wel geadviseerd antibiotica postpartum te geven aan de neonaat. Als dit thuis goed gegeven kan worden hoeft patiënte niet in het ziekenhuis te bevallen. Als zij dit wel doet, wordt zij immers na een kortdurende observatie ook ontslagen, met antibiotica voor het kind. Omdat bij een ernstige hydronefrose direct postpartum echografie van de nieren is aangewezen, is het praktisch als de patiënte in dit geval klinisch bevalt. Dit geldt met name bij bilaterale hydronefrose, over unilaterale hydronefrose staat in de literatuur weinig beschreven. Ondanks dat voor de nierfunctie het behoud van één nier voldoende is, lijkt het toch zinvol om bij een ernstige unilaterale dilatatie op de eerste dag postpartum een echo te doen, om de functie van de tweede nier zoveel mogelijk te behouden. Dit protocol zal in onze kliniek geïmplementeerd en geëvalueerd worden. Hieruit zal verder informatie komen over de follow-up van foetale hydronefrose.

Literatuur

1. Toivainen-Salo S, Garel L, Grignon A et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004;34:519-29.
2. Obido AO, Marchiano D, Quinones JN, Riesch D, Egan JFX, Macones GA. Mild pyelectasis: evaluating the relationship between gestational age and renal pelvic anterior-posterior diameter. *Prenat Diagn* 2003;23:824-7.
3. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn* 2003;23:891-7.
4. Lee RS, Cendron M, Kimmamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;118: 586-93.
5. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:242-6.
6. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU International* 2002;89:149-56.
7. Song SH, Lee SB, Park YS, Kim KS. Is antibiotic prophylaxis necessary in infants with obstructive hydronephrosis? *J Urol* 2007 Mar;177:1098-101.
8. Shokeir AA, Nijman RJM. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. *BJU International* 2000;85:987-94.
9. Bangma CH. *Urologie*. 2002.
10. Werkgroep Foetale Echoscopie. *Beleidsadvies onverwachte bevindingen bij het SEO*. Erasmus MC, 2007.

SUMMARY

After introducing routine ultrasound screening at twenty weeks of gestation, many fetuses have been found with hydronephrosis. The cut off for the anterior posterior diameter of the renal pelvis is four millimeters in the second trimester and seven millimeters in the third. Chances of urologic pathology increases with the pelvic diameter, and other abnormal ultrasound findings in the kidney. In severe hydronephrosis ultrasound directly after birth is necessary to prevent further loss of kidney function. In milder forms ultrasound examination

is performed, between two and seven days post birth. Other investigations are voiding cystourography and a renal perfusion scan. Use of antibiotics postpartum is recommended in severe cases; in mild hydronephrosis the usefulness of antibiotics has never been proven. Depending on the cause of hydronephrosis surgical treatment may be necessary. If hydronephrosis is discovered, the ultrasound should be repeated in the third trimester. If the diameter is more than fifteen millimeters patients should deliver in the hospital and, if the diameter is less than patients may

deliver at home. In moderate forms of hydronephrosis use of antibiotics is recommended, at least until the ultrasound is made. If the diameter is less than 10 millimeters in the third trimester no further follow up is necessary.

CORRESPONDENTIEADRES

Dhr. dr. J. van Eyck
Isala Klinieken, locatie Sophia
Afdeling Gynaecologie
Postbus 10400
8000 GK Zwolle
E-mail: j.van.eyck@isala.nl

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE GARDASIL® NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Gardasil, suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit, Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd). **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer: Humaan papillomavirus type 6 L1 eiwit^{1,2} 20 microgram, Humaan papillomavirus type 11 L1 eiwit^{1,2} 40 microgram, Humaan papillomavirus type 16 L1 eiwit^{1,2} 40 microgram, Humaan papillomavirus type 18 L1 eiwit^{1,2} 20 microgram. **FARMACEUTISCHE VORM:** Suspensie voor injectie in een voorgevulde injectiespuit. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Gardasil is een vaccin ter preventie van premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair, vaginaal), baarmoederhalskanker en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus (HPV) typen 6, 11, 16 en 18. De indicatie is gebaseerd op het aantoonen van de werkzaamheid van Gardasil bij volwassen vrouwen van 16 tot en met 26 jaar en op het aantoonen van de immunogeniteit van Gardasil bij 9- tot en met 15-jarige kinderen en adolescenten. Beschermende werkzaamheid is niet geëvalueerd bij mannen. Het gebruik van Gardasil dient te gebeuren in overeenstemming met officiële aanbevelingen. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** De primaire vaccinatie bestaat uit 3 afzonderlijke doses van 0,5 ml, toegediend overeenkomstig het volgende schema: 0, 2, 6 maanden. Als een ander vaccinatieprogramma noodzakelijk is, dient de tweede dosis ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven. De behoefte aan een booster dosis werd niet vastgesteld. Het vaccin dient door middel van een intramusculaire injectie te worden toegediend. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen. Personen die na toediening van een dosis Gardasil symptomen ontwikkelen die op overgevoeligheid wijzen, mogen geen volgende doses van Gardasil toegediend krijgen. Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden, gepaard gaand met koorts, dient de toediening van Gardasil te worden uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een milde hogere-luchtweginfectie of matige koorts, vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Gardasil beschermt alleen tegen ziekten die worden veroorzaakt door HPV-typen 6, 11, 16 en 18 en in beperkte mate tegen ziekten die worden veroorzaakt door andere typen gerelateerde typen. Daarom dient men geschikte voorzorgsmaatregelen tegen seksueel overdraagbare aandoeningen dient men te blijven gebruiken. Vaccinatie is geen substituuut voor de routinematige cervicale screening. Aangezien geen enkel vaccin 100% effectief is en Gardasil geen bescherming biedt tegen alle HPV-typen of tegen bestaande HPV infecties blijft een routinematige cervicale screening uitermate belangrijk en dient deze lokale aanbevelingen te volgen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Gardasil bij personen met een verzwakte immuunrespons. **BIJWERKINGEN:** Zeer vaak ($\geq 1/10$): pyrexia; erytheem, pijn en zwelling op de injectieplaats. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): kneuzing en pruritus op de injectieplaats. **FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN (SELECTIE):** De werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6, 11, 16- of 18-gerelateerde CIN (1, 2, 3) of AIS bedroeg 96,0 % (95 % betrouwbaarheidsinterval: 91,0; 98,5) in de gecombineerde protocollen. De werkzaamheid van Gardasil tegen HPV 6, 11, 16- of 18-gerelateerde CIN 1 bedroeg in de gecombineerde analyse 95,5 % (95 % betrouwbaarheidsinterval: 89,2; 98,6). Voor volledige informatie over eigenschappen, zie rubriek 5.1 van de SPC. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankrijk. **AFLIVERING:** U.R.

¹ L1 eiwit in de vorm van virusachtige deeltjes, geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (stam 1895)) door recombinante DNA-technologie.

² geadsorbeerd op amorf aluminiumhydroxyfosfaat sulfaat adjuvans (225 microgram Al).

Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde IB1-tekst (4 november 2008)
Sanofi Pasteur MSD n.v., Postbus 396, 2130 AJ Hoofddorp,
Tel. (023) 567 96 00, Fax (023) 557 21 23


sanofi pasteur MSD
vaccines for life
www.spmtd.nl


GARDASIL®
Humaan Papillomavirusvaccin
type 6, 11, 16, 18
recombinant, geadsorbeerd



Meer informatie over Vesicare® / verkorte productinformatie Samenstelling. Vesicare® 5 mg en Vesicare® 10 mg filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 5 mg en 10 mg solifenacine succinaat overeenkomend met 3,8 mg en 7,5 mg solifenacine. **Therapeutische indicatie.** Symptomatische behandeling van urge incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met het overactieve blaasyndroom. Dosering en wijze van toediening. De aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief ouderen) is 5 mg éénmaaldaags. Indien nodig mag de dosering worden verhoogd tot 10 mg éénmaaldaags. Vesicare® tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en dienen met wat vloeistof geheel te worden doorgeslikt. Vesicare® wordt niet aanbevolen bij kinderen. **Contra-indicaties.** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; urineretentie; onvoldoende gereguleerde gesloten kamerhoekglaucoom; myasthenia gravis; toxisch megacolon en patiënten die hemodialyse ondergaan een ernstige leverinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie hebben en die worden behandeld met een sterke CYP3A4 remmer zoals ketoconazol; en ernstige nierinsufficiëntie. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.** Zoals met alle behandelingen van overactieve blaas moeten voor behandeling organische oorzaken van de aandrang en frequente mictie worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij significant gedecompenseerde obstructie van de blaas en risico op urineretentie; gastro-intestinale obstructie of risico van verminderde gastro-intestinale motiliteit. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring ≤ 30 ml/min) of met matige leverinsufficiëntie of die gelijktijdig worden behandeld met een sterke CYP3A4 remmer, zoals ketoconazol mag de dagelijkse dosering niet hoger zijn dan 5 mg. De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld in patiënten met een neurogene oorzaak van overactiviteit van de blaas. **Bijwerkingen.** Droge mond. De ernst van de droge mond was over het algemeen licht en leidde slechts in enkele gevallen tot het afbreken van de behandeling. Verder constipatie, misselijkheid, dyspepsie, buikpijn en wazig zien. Soms gastro-oesofageale reflux, droge keel, urineweginfectie, cystitis, slaperigheid, dysgeusie, droge ogen, huid en neusslijmvliezen, vermoeidheid, oedeem van het onderbeen, en moeilijkheden met mictie. Zelden urineretentie. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Omdat solifenacine, zoals andere anticholinerge stoffen, wazig zien (in het algemeen licht van aard) kan veroorzaken, kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed. **Aard en inhoud van de verpakking.** Strips die 10 filmomhulde tabletten per strip bevatten; drie strips in een kartonnen doos. Volledige productinformatie is op aanvraag verkrijgbaar bij: Astellas Pharma B.V. Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp. Tel.: 071-5455854 Fax: 071-5455850. Datum laatste wijziging IB tekst september 2005.

Astellas Pharma B.V., Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp.
Tel: 071 - 5455854, Fax: 071 - 5455850.

 **astellas**
Leading Light for Life

Natural Family Planning als behandeloptie bij een onbegrepen fertiliteitsstoornis?

E. WINKEL¹, R.W. BRETVELD² EN D.D.M. BRAAT²

1 Gynaecoloog in opleiding, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen

2 Postdoc, afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA, UMC St Radboud, Nijmegen

3 Gynaecoloog, hoogleraar Verloskunde & Gynaecologie, UMC St Radboud, Nijmegen

INTRODUCTIE

Bij patiënten met onbegrepen fertiliteitsproblematiek wordt over het algemeen enige tijd gewacht voordat men overgaat tot kunstmatige voortplantingstechnieken. In deze periode staan zowel patiënt als behandelaar met lege handen. In dit artikel hebben wij bekeken of de zogenaamde Natural Family Planning-methode kan bijdragen aan het ontstaan van een spontane zwangerschap, zodat aan patiënten tijdens de periode van afwachten een alternatief kan worden geboden.

INLEIDING

Indien bij een paar met een onvervulde kinderwens geen afwijkingen aan het licht komen tijdens het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO), wordt afhankelijk van de duur van de fertiliteitsstoornis en de leeftijd van de vrouw voorgesteld nog enige tijd te wachten alvorens met IUI en vervolgens met IVF te starten. De duur van deze wachtperiode wordt berekend op basis van een aantal prognostische modellen uit de literatuur.¹ Dit advies is voor veel patiënten onbevredigend. Zij hebben immers het gevoel dat nog langer wachten niets toevoegt aan hun kansen en zouden graag iets ondernemen om de kans op zwangerschap te vergroten. Recent heeft de stichting Natural Family Planning (NFP) Nederland voorgesteld om paren met een onbegrepen fertiliteitsstoornis, in afwachting van IUI en IVF, te 'behandelen' middels de NFP-

methode. Deze 'behandeling' is al door zorgverzekeraar AGIS in een speciale polis opgenomen. Dit gegeven was reden voor ons om te onderzoeken of voor de toepassing van NFP een wetenschappelijke basis bestaat, dan wel of er voldoende reden is om dit door middel van een wetenschappelijk onderzoek uit te zoeken.

ACHTERGROND

Natural Family Planning is een oude methode van geboorteregeling, gebaseerd op twee peilers. Namelijk veranderingen van het cervixslijm (sympto) en veranderingen van lichaamstemperatuur (thermaal) gedurende de menstruele cyclus. Door het combineren van meerdere oudere methoden lijkt een vrij betrouwbare niet-medicamenteuze manier van geboorteregeling, gericht op het voorkomen van zwangerschap, gecreëerd te zijn.² Eerdere wetenschappelijke inzichten leverden rond 1930 de kalendermethode op. Deze bepaalt de fertile periode op basis van lengte van voorafgaande cycli, maar is zeer onbetrouwbaar met een Pearl Index (PI) van 10.³ Rond 1935 werd de betrouwbaardere temperatuurmethode uitgewerkt door de Nederlander Van de Velde (PI 5). Later volgde de ovulatiemethode, ontwikkeld door de Australische neuroloog Billings (PI 5).³ Deze methode is gebaseerd op verandering van het cervixslijm, maar is gezien de huidige maatstaven onbetrouwbaar. De symptothermale methode combineert bovengenoemde metho-

den en werd voor het eerst in 1965 door de Oostenrijker Josef Rötzer gelanceerd.³ Met name in Oostenrijk en Duitsland heeft deze methode voet aan land gezet. In 1981 werd in Duitsland de Arbeitsgruppe NFP opgericht, sinds eind jaren tachtig bestaat ook de NFP Nederland-groep.³

Via te volgen cursussen bij NFP-consulenten kan men zich de methode eigen maken en zo inzicht krijgen in de eigen cyclus en fertile perioden. De gedachte is dat patiënten zich door het toepassen van NFP goed bewust zijn van het moment van ovulatie, waardoor een betere timing van de coïtus kan plaatsvinden, zowel in het kader van conceptie als van anticonceptie. Over de toepasbaarheid en succeskans van NFP bij paren met een kinderwens bestaan nog veel onduidelijkheden, maar op het gebied van anticonceptie lijkt deze methode toepasbaar te zijn. NFP Nederland vermeldt een PI van 0,4. Deze waarde is alleen terug te vinden in een Duitse studie van in totaal 14.870 cycli, en geldt alleen bij uitzonderlijke omstandigheden.⁴ Vele studies tonen een associatie aan tussen mucuskarakteristieken en fecundabiliteit.⁵⁻⁸ Ook andere publicaties aangaande NFP tonen betrouwbaarheid van de methode als anticonceptie aan. Met name recentere studies spreken over PI's in de range van 0,4 tot 3,9 met daarbij een laag drop-outpercentage.^{2,4,9,10} Hoewel het vreemd lijkt dat dezelfde methode zowel bij paren met een kinderwens als bij anticonceptie

inzetbaar is, is dit wel te verklaren. Strikt genomen gaat het er in beide gevallen om 'inzicht in de eigen menstruele cyclus te krijgen' en op deze manier het moment van ovulatie te voorspellen. Succespercentages voor beide aspecten zijn uiteraard niet met elkaar te vergelijken.

LITERATUURSTUDIE

Wij hebben literatuuronderzoek gedaan via PubMed met de zoektermen (MesH) 'natural family planning', 'symptothermal method', 'subfertility' en 'infertility'. De daaruit voortvloeiende artikelen hebben we bekeken en de referenties gescreend op geschiktheid. We hebben gekeken naar bestaande studies die een eventuele bijdrage van NFP, toegepast in het kader van subfertiliteit, konden aantonen. Er bleken geen concrete studies te zijn, die daadwerkelijk aantonen dat NFP significant effectief is bij subfertiliteit. De al eerder genoemde onderzoeksgroep stelt wel dat er een verband is.¹¹

DISCUSSIE

Er zijn geen studies die aantonen dat NFP de kans op zwangerschap bij paren met een fertiliteitsstoornis vergroot. We hebben ons de vraag gesteld of we aan de hand van een prospectieve studie een positief effect van NFP zouden kunnen onderzoeken. Uit de literatuur blijkt dat in een normale populatie (paren met minder dan een jaar bestaande zwangerschapswens, zonder bekende problemen die de fertiliteit beïnvloeden) cumulatieve zwangerschapspercentages na 3, 6, 12 en 24 maanden onbeschermde coïtus respectievelijk rond de 50, 70, 80 en 90% liggen.¹¹ Dit werd onderzocht aan de hand van retrospectieve data van 3.438 zwangerschappen binnen een 'normale populatie' in verschillende Europese landen.¹¹ Een studie waarbij NFP toegepast werd bij een groep van 346 vrouwen met een reguliere cyclus die vanaf de eerste cyclus van hun zwangerschapswens vervolgd werden, vond cumulatieve zwangerschapspercentages na 1, 3, 6 en 12 maanden van respectievelijk 38, 68, 81 en 92%.¹² Uit de literatuur blijkt dat 12–18% van de paren een jaar na het staken

van de anticonceptie in verband met kinderwens (nog) geen zwangerschap heeft bereikt.^{13–15} Diverse studies tonen aan dat na een jaar subfertiliteit de kans op een spontane zwangerschap tussen de 15–20% ligt.^{16,17} Van groot belang hierbij is de onderliggende oorzaak van de fertiliteitsstoornis. Indien er bij subfertiliteit na oriënterend fertiliteitsonderzoek geen oorzaak gevonden kan worden, heeft het paar een relatief goede prognose. De kans op een doorgaande zwangerschap bedraagt dan na 36 maanden zelfs tot 55%.^{12,16,18}

De bijdrage van NFP bij paren bij wie de fertiliteit onbegrepen is, zou onderzocht kunnen worden door een prospectieve studie met een controlegroep, waarbij bijvoorbeeld nog een jaar expectatief beleid gevoerd wordt. Als we uitgaan van een spontane zwangerschapskans van 20% in het volgende jaar na een jaar bestaande onbegrepen fertiliteitsstoornis, kan men van een mogelijk effect spreken indien met behulp van NFP een zwangerschapskans van 30–40% zou bestaan. Indien men een verschil wil aantonen van 10% (in de controlegroep wordt 20% zwanger en in de NFP-groep 30%), met een power van 90% en een alpha van 5%, zijn 318 paren per arm nodig, en om een verschil van 20% aan te tonen 138 paren per arm. Als we ons hierbij realiseren dat slechts bij een op de tien paren geen fertiliteitsbelemmerende factoren worden gevonden, moeten we concluderen dat een dergelijke studie, hoe interessant ook, niet op korte termijn haalbaar is.^{20,21}

CONCLUSIE

Er zijn geen studies die een positief effect van NFP met betrekking tot de kans op zwangerschap bij paren met een onbegrepen fertiliteitsstoornis onderbouwen. Er is geen reden om paren te adviseren een dergelijke behandeling te starten. De methode is voor de patiënt intensief en de resultaten kunnen frustrerend zijn, helemaal als men in acht neemt dat deze paren in de toekomst soms nog een lange weg van fertiliteitsbehandelingen te gaan hebben. Bovendien achten wij het onaanvaardbaar dat een dergelijke niet-effectieve

behandeling in het basis- (of aanvullend) pakket van een zorgverzekering wordt opgenomen.

Literatuur

1. NVOG richtlijnen: het Oriënterend Fertiliteits Onderzoek (OFO). www.nvog.nl
2. Freundl G. European multicenter study of natural family planning (1989-1995): efficacy and drop-out. *Advances in contraception*. 1999;15:69-83.
3. Raith E, Frank P, Freundl G. *Natürliche Familienplanung heute. Hoofdstuk 2: Historische, nationale und internationale Entwicklung der Natürlichen Familienplanung*. 1999:7-12.
4. Frank-Hermann P, Freundl G, Gnoth C, e.a. Natural family planning with and without barrier method use in the fertile phase: efficacy in relation to sexual behavior: a German prospective long-term study. *Adv Contracept*. 1997;13(2-3):179-89.
5. Colombo B, Mion A, Passarin K, Scarpa B. Cervical mucus symptom and daily fecundability: First results from a new database. *Statistical Methods in Medical Research*. 2006;15:161-180.
6. Allende ME, Cabezón C, Figueroa H, Kottman C. Cervicovaginal fluid changes to detect ovulation accurately. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193:71-75.
7. Bigelow JL, Dunson DB, Stanford JB, Ecochard R, Gnoth C, Colombo B. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Human reproduction*. 2004;vol.19. no.4:889-892.
8. Guida M, Tommaselli GA, Palomba S, Pellicano M, Moccia G, Di Carlo C, Nappi C. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family program. *Fertility and Sterility*. 1999;vol.72, no.5:900-904.
9. Martinez AR. Prediction and detection of the fertile phase of the menstrual cycle: an overview. *Advances in contraception*. 1997;13:131-138.
10. Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, e.a. The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study. *Hum Reprod*. 2007

- Feb 20.
11. Gnoth C, Frank-Hermann P, Freundl G. Opinion: Natural family planning and the management of infertility. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;267:67-71.
 12. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Hermann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction.* 2003;vol.18, No.9:1959-66.
 13. Zinaman M, Clegg ED, Brown CC, e.a. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and Sterility.* 1996;vol.65, no.3:503-509.
 14. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Human Reproduction.* 1999. vol.15, no.5:1250-1254.
 15. Tietze C, Guttmacher AF, Rubin S. Time required for conception in 1727 planned pregnancies. *Fertility and Sterility.* 1950.vol.1, no.4:338-346.
 16. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis of live birth among untreated infertile couples. *Fertility and Sterility.* 1995;vol.64, no.1:22-28.
 17. Gleicher N, VanderLaan B, Pratt D, Karande V. Background pregnancy rates in an infertile population. *Human reproduction.* 1996;vol.11, no.5:1011-1012.
 18. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Hermann P, Kriol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction.* 2005;vol.20, no.5:1144-1147.
 19. Ziellhuis GA. Handleiding medisch-wetenschappelijk onderzoek. Reed Business Information, 2006. Hoofdstuk 6: Steekproefomvang en powerberekening.
 20. Wang W, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy; a population-based prospective study. *Fertility and Sterility.* 2003;vol.79, no.3:577-584.
 21. Kremer J. Verwijzingsbeleid bij ongewenst lang uitblijven van de zwangerschap. *Ned Tijdsch Geneesk.* 1992;136(2):70-72.

SUMMARY

In cases of one year unexplained sub fertility, Dutch guidelines recommend a period of expectative management (depending on the age of the woman), before starting reproductive technologies. It may be very unsatisfying for both doctor and patient that there doesn't seem to be an alternative. In this article we discuss the possible role for Natural Family Planning, which is training for couples to gain more knowledge of their own reproductive cycle. It is

assumed that if they are thus able to estimate the fertile period more precisely, they will have a higher chance of spontaneous pregnancy. However, literature search yields no evidence for this hypothesis. Therefore we see no reason to advise our patients to start this programme.

TREFWOORDEN

onbegrepen subfertiliteit; (alternatieve) behandeling; natural family planning

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Mw. drs. E.Winkel,
gynaecoloog in opleiding
Atrium Medisch Centrum
Parkstad, Heerlen
E-mail: winkelesther@gmail.com

Vasa praevia als oorzaak van foetale verbloeding. Een verrassing?

A.M. VAN SIJL¹, A.C.M. NANNE² EN J.P. LIPS³

1 Co-assistent, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Kennemer Gasthuis, Haarlem

2 Oudste co-assistent, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Kennemer Gasthuis, Haarlem

3 Gynaecoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Kennemer Gasthuis, Haarlem

INTRODUCTIE

Vasa praevia is een zeldzame variant van de placentaire anatomie waarbij foetale vaten tussen het amnion en chorion en over het ostium internum van de cervix lopen. Vaak gaat dit gepaard met een velamenteuze insertie van de navelstreng.¹ Het breken van de vliezen en verscheuring van vasa praevia leidt meestal tot foetale verbloeding en sterfte.^{1,2} Met echoscopie is het mogelijk geworden om prenataal de diagnoses velamenteuze insertie van de navelstreng en vasa praevia te stellen. Naar aanleiding van een casus, waarbij de diagnose vasa praevia pas durante partum is gesteld, werd de literatuur systematisch doorzocht met de volgende vraagstelling: Is standaard screenend echografisch onderzoek in de algemene populatie zwangere vrouwen effectief in het opsporen van vasa praevia en velamenteuze insertie van de navelstreng en resulteert deze screening in een betere perinatale uitkomst?

CASUS

Patiënte A, een 33-jarige primigravida werd bij een amenorroe duur van 39 + 4/7 weken verwezen naar de tweede lijn voor een consult in verband met minder gevoeld leven. De zwangerschap was tot dit moment ongecompliceerd verlopen. De uitgangstensie was 110/60 mmHg. Bij het standaard echoscopisch onderzoek (SEO) lagen zowel de buikomtrek (AC) als hoofdomtrek (HC) beide op de p50 en bleek de placenta gelokaliseerd op de achterwand op enige afstand van het ostium internum. Tijdens het consult werden kindsbewegingen

gevoeld. Uit verdere anamnese kwam naar voren dat patiënte sinds twee maanden last had van gezwollen enkels en een doof gevoel aan beide handen. Lichamelijk onderzoek toonde een tensie 140/100 mm Hg, beiderzijds een spoor pretibiaal pitting oedeem en levendige reflexen met uitbreiding. In eerste instantie liet het cardiotocogram (CTG) een basisfrequentie zien van 140/min, met weinig variabiliteit en weinig acceleraties, met een enkele variabele deceleratie. Het tocogram was vlak. Na een langere registratie werden er geen deceleraties meer gezien en had het CTG een normale variabiliteit en enkele acceleraties. Laboratoriumonderzoek toonde een trombocytopenie en een albuminurie: Hb 7.2 (7.5–10.0) mmol/l, Ht 0.33 (0.35–0.45) l/l, trombocyten $87 \times 10^9/l$ (150–400), ASAT 38 (5–40) U/l, ALAT 29 (5–45) U/l, LD 410 (10–450) U/l, uraat 0.40 (0.15–0.35) mmol/l, eiwit in de urine 1.2 (0–0.3) g/l.

Patiënte werd vanwege pre-eclampsie ter observatie opgenomen. De volgende dag bleek de trombocytopenie verdwenen: trombocyten $163 \times 10^9/l$ (150–400), ASAT 43 (5–40) U/l, ALAT 31 (5–45) U/l, LD 463 (10–450) U/l, uraat 0.43 (0.15–0.35) mmol/l. Vanwege de pre-eclampsie werd besloten tot het inleiden van de baring. Na amniotomie en het plaatsen van een schedelelektrode, verloor patiënte donkerrood vaginaal bloed en vertoonde het CTG een diepe bradycardie. Hierop werd besloten tot een spoedsectio. Elf minuten na de amniotomie werd een jongen in slechte conditie geboren. De navelstreng was 3 maal strak omstrengeld, het kind was witbleek en slap met apgarscores

van 1 na 1, 5 en 10 minuten. Direct na de geboorte begonnen de aanwezige kinderarts en anesthesioloog een intensieve reanimatie met hartmassage, intubatie, beademing en infusie, gevolgd door transfusie. Na circa 25 minuten ademde het kind zelfstandig. Er is 1 maal adrenaline sublinguaal toegediend.

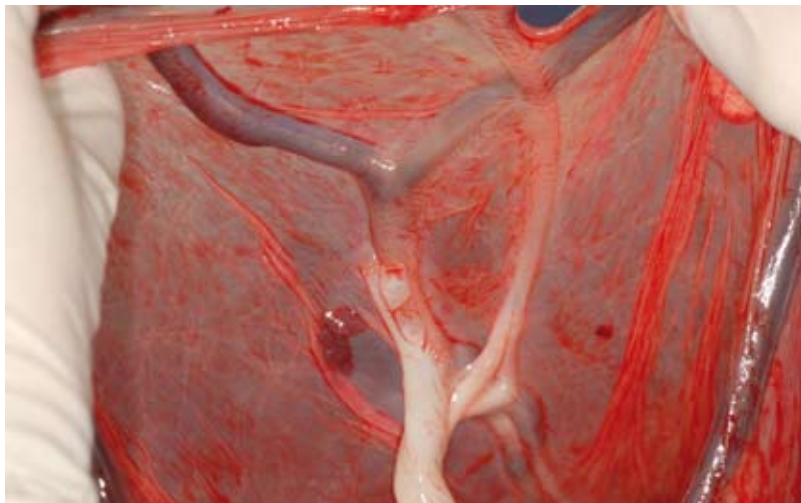
Arteriële bloedgasen, afgenomen van de navelstreng, waren als volgt: pH 7.251, pCO₂ 6.59 kPa, pO₂ 4.20 kPa, BE -5.6 mmol/l. Laboratoriumonderzoek toonde een anemie met Hb 6.9 (8.5–12.5) mmol/l, Ht 0.35 (0.45–0.65) l/l trombocyten 117×10^9 (150–600).

In verband met de asfyxie werd de neonat overgelatst naar een neonatale intensive care unit (NICU). Na 24 uur observatie op de NICU werd het kind in klinisch goede conditie, respiratoir volledig zelfstandig, teruggeplaatst. Laboratoriumafwijkingen passend bij asfyxie herstelden spontaan. Het kind is inmiddels vijf maanden oud en wordt vervolgd op de kinderneurologische ontwikkelingspoli. Neurologisch gezien was er aanvankelijk een voorbijgaande lichte neiging tot hypertonie. Overigens ontwikkelt hij zich goed, de zitbalans is conform de leeftijd, hij heeft een symmetrische motoriek en maakt normaal contact.

Bij pathologisch onderzoek van de placenta werd een velamenteuze insertie vastgesteld met een geruptureerd foetaal vat (zie figuur 1 en 2).

VASA PRAEVIA

Vasa praevia komt voor bij ca 1 op de 2.500 geboorten en heeft twee varianten: een insertie van de navelstreng in de vliezen of twee



Figuur 1. Velamenteuze insertie van de navelstreng en foetale vaten die onbeschermd door de vliezen lopen.



Figuur 2. Geruptureerd foetaal vat lopend in de vliezen.

placentalobben waartussen foetale vaten lopen.¹ De incidentie van velamenteuze insertie van de navelstreng, al dan niet met vasa praevia, ligt tussen de 0,85–7,4%.³⁻⁷ Wanneer bij vasa praevia de vliezen breken, is er een hoog risico op ruptuur en compressie van de foetale vaten en dientengevolge een verhoogd risico op foetale asfyxie en neonatale mortaliteit.^{1,2} De meest voorkomende klinische presentatie van vasa praevia is pijnloos vaginaal bloedverlies na het breken van de vliezen (zoals ook bij een randsinusbloeding of versterkt tekenen).¹ Tevens vindt men op het CTG vaker variabele deceleraties zonder acceleraties of een sinusoidaal patroon als gevolg van compressie van de foetale vaten door uteruscontracties of foetale bewegingen.³ Bij vrouwen zwanger van een meerling, na IVF, met een placenta

praevia of placenta bilobata is er een tot 10% verhoogd risico op een velamenteuze insertie en daarmee samenhangend een verhoogd risico op vasa praevia.¹ Sinds 1980 zijn er meerdere casereports gepubliceerd met een beschrijving van de prenatale diagnostiek van velamenteuze insertie van de navelstreng en vasa praevia. Abdominale en transvaginale echografie met color flow doppler of grey-scale doppler werd hierbij het meest gebruikt ter diagnosticering van deze afwijking.⁸ De behandeling van vasa praevia in het geval van foetale verbloeding is een spoed sectio caesarea met agressieve volume-expansie bij de neonaat.^{1,9} Mocht de diagnose vasa praevia prenatiaal zijn gesteld dan valt te overwegen de patiënte goed in de gaten te houden door periodiek de cervixlengte te meten en laagdrempelig de patiënt op te nemen bij contracties of vaginaal

bloedverlies. Enkele auteurs adviseren, in het geval van vasa praevia, vóór het breken der vliezen een electieve sectio te verrichten bij een zwangerschapsduur tussen de 35 en 37 weken, eventueel na bepaling van de longrijpheid.^{1,8-11} Als theoretisch alternatief voor een sectio zou amniotomie, zonder beschadiging van de vasa praevia, onder direct zicht met de amnioscoop in geselecteerde casus kunnen worden verricht.

EVALUATIE VAN DE LITERATUUR

Een gestructureerde PubMed-zoekactie werd uitgevoerd ter analyse van de effectiviteit van standaard screenend echo-onderzoek (vaginaal, abdominaal, Doppler) voor het opsporen van een velamenteuze insertie van de navelstreng en vasa praevia in de algemene populatie zwangere vrouwen en het effect van prenatale diagnostiek op de perinatale uitkomsten. De volgende determinant werd in alle velden, zonder restricties, gebruikt: ('vasa praevia' or 'velamentous umbilical cord insertion' or 'velamentous cord insertion' or 'velamentous insertion') and ('prenatal diagnosis' or 'prenatal ultrasonography' or 'ultrasound doppler' or 'ultrasound color doppler' or 'ultrasonography' or 'perinatal outcome' or 'neonatal outcome').

Deze zoekopdracht leverde 82 resultaten op, waarvan negen reviews over het desbetreffende onderwerp. Het merendeel van de overige artikelen betrof casereports en beschrijvingen van de diagnostiek. Tabel 1 toont een overzicht van de meest relevante artikelen ter beantwoording van onze vraagstelling.

Velamenteuze insertie

Vijf studies berichtten over de screening naar velamenteuze insertie van de navelstreng met echografie en dopplertechniek in de algemene populatie, waar postpartum tevens pathologisch onderzoek op placenta en navelstreng werd verricht ter bevestiging van de diagnose (zie tabel 1).³⁻⁷ Bij alle screeningsstudies naar velamenteuze insertie van de navelstreng werd transabdominale echoscopie verricht. Het aantal onderzochte zwangere vrouwen varieerde van 54 tot 3.446. Twee studies lieten

	Screening naar velamenteuze insertie van de navelstreng					Screening naar vasa praevia		
Auteurs	Hasegawa ³	Nomiyama ⁴	Pretorius ⁵	Di Salvo ⁶	Sepulveda ⁷	Catanzarite ¹²	Lee ¹³	Baulies ¹⁴
n	3.446	587	917	54	832	33.208	93.874	12.063
Methode	Trans-abdominaal	Trans-abdominaal	Trans-abdominaal	Trans-abdominaal	Trans-abdominaal	Trans-abdominaal	Trans-abdominaal	Trans-vaginaal
Zwangerschapsduur bij screening	18-20 weken	18-20 weken	15-40 weken	13-39 weken	16-40 weken	< 40 weken	15-40 weken	20-22 weken
Bepaling insertie	100%	98,8%	54%	100%	99%	*	*	*
Incidentie VI	1,2%	0,85%	4,7%	7,4%	1%	*	*	*
Incidentie VP	0,02%	0,2%	*	*	*	0,03%	0,02%	0,07%
Sensitiviteit	32,5%	100%	42%	69%	87,5%	*	*	*
Specificiteit	100%	99,8%	95%	100%	100%	91%	*	*
Positief voorspellende waarde	100%	83%	67%	100%	*	*	*	*
Negatief voorspellende waarde	99,6%	100%	12%	88%	*	*	*	*

Tabel 1. Prospectieve echoscopische screeningonderzoeken naar velamenteuze insertie en vasa praevia.

VI, velamenteuze insertie; VP, vasa praevia

* Door het ontbreken van informatie in de publicaties was het niet mogelijk om deze berekeningen uit te voeren

zien dat in 95% van de gevallen binnen één minuut betrouwbaar de insertieplaats van de navelstreng bepaald kon worden. De incidentie van velamenteuze insertie was ongeveer 1%, waarbij in 91–99,8% van de zwangere vrouwen de insertie van de navelstreng meteen bepaald kon worden. De sensitiviteit voor detectie van een velamenteuze insertie varieerde van 32,5% tot 100%. De specificiteit was echter 95–100%. In vier studies werd de positief voorspellende waarde van echografie voor velamenteuze insertie van de navelstreng bepaald op 67–100%; de negatief voorspellende waarde varieerde van 12 tot 100%.

Bij meerdere studies werden de resultaten beïnvloed door factoren die screening naar velamenteuze insertie kunnen benadelen. Zo was visualisatie van de insertieplaats moeizamer naarmate de zwangerschapsduur verder was gevorderd en wanneer de placenta was gelokaliseerd op de achterwand.³

Vasa praevia

Drie studies, een prospectief en twee retrospectief, met aantallen variërend van 12.063 tot 93.874, onderzochten onder andere de incidentie en de risicofactoren bij vasa praevia. Een studie berichtte een specificiteit van 91% van transabdominale echoscopie voor vasa praevia. Het was voor ons echter niet mogelijk om de overige berekeningen ten aanzien

van de sensitiviteit en specificiteit uit te voeren omdat in de artikelen het controleonderzoek van de placenta niet wordt beschreven.¹²⁻¹⁴ Twee studies berichtten over de gevolgen van de prenatale diagnose van vasa praevia op de perinatale uitkomsten. Retrospectief werden 155 en 53 mensen onderzocht bij wie vasa praevia waren vastgesteld. Bij beide studies was bij de helft van de onderzoekspopulatie prenatiaal de diagnose vasa praevia gesteld, terwijl dit bij de andere helft pas tijdens of na de bevalling gebeurde.^{8,10} De perinatale uitkomst was significant beter in de groep met een prenatale diagnose van vasa praevia, met name ten aanzien van de apgar-scores, het voorkomen van foetale anemie en de perinatale sterfte. De auteurs wijten dit verschil aan de intensieve controle van zwangere vrouwen met aangetoonde vasa praevia en het proactief handelen in geval van nood in de groep met een prenatale diagnose van vasa praevia.^{8,10}

Beide studies waren in opzet retrospectief, waardoor de validiteit en betrouwbaarheid van de resultaten in twijfel kan worden getrokken. Tevens was er bij beide studies een selectie-bias; de ene studie analyseerde retrospectief alle casereports in de internationale literatuur over vasa praevia gedurende een tijdspanne van achttien jaar.⁸ De andere studie selecteerde een deel van

haar populatie uit de archieven van een patiëntenvereniging voor vasa praevia.¹⁰ Dit zou tot gevolg kunnen hebben dat er een overschatting optreedt van de ongunstige perinatale uitkomsten, aangezien voornamelijk patiënten met een slechte perinatale uitkomst staan beschreven in case-reports en genoemde archieven.

DISCUSSIE

Vasa praevia is een relatief zeldzame aandoening die een groot risico met zich meedraagt op foetale verbloeding en perinatale sterfte. Gezien het feit dat een velamenteuze insertie een belangrijke oorzaak is voor het ontstaan van vasa praevia is echoscopische screening naar een velamenteuze insertie van de navelstreng in wezen ook een manier om vasa praevia op te sporen.^{3,4}

Echoscopie met dopplertechniek heeft zich, voornamelijk vóór de 26e week, bruikbaar getoond in het betrouwbaar kunnen aantonen van een velamenteuze insertie. Echter, het is niet mogelijk om betrouwbaar een velamenteuze insertie uit te sluiten.^{3-6,12}

De uitkomsten van zwangerschapen met vasa praevia waarbij de diagnose prenatiaal wordt gesteld, zijn significant beter dan die waarbij de diagnose pas durante of postpartum wordt gesteld. Dit komt mede door de regelmatige controles en

het proactief ingrijpen bij dreigend foetaal verbloedingsgevaar.^{8,10} Er is nog geen goed prospectief onderzoek dat aantoonst dat bij gezonde zwangeren zonder een verhoogd risico het opsporen van vasa praevia leidt tot betere neonatale uitkomsten. In de recent herziene NVOG-richtlijn Bloedverlies in de tweede helft van de zwangerschap wordt in de paragrafen over vasa praevia geadviseerd om met transvaginale echoscopie naar een eventuele vasa praevia (navelstrenginsertie) te kijken indien de placenta in het tweede trimester laagliggend of praevia was. Ook bij een laagliggende placenta in het derde trimester kan de navelstrenginsertie bepaald worden.¹⁵ De patiëntenvereniging Vasa Previa pleit voor het standaard opnemen van screening op vasa praevia bij het structureel echoscopisch onderzoek (modelprotocol SEO).¹⁶ Recent adviseerde de werkgroep foetale echoscopie van de Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie om tijdens het SEO de placenta te lokaliseren en aandacht te schenken aan navelstrenginsertie.¹⁷ Vooral lijkt het screenen op velamenteuze insertie en vasa praevia van belang in klinische situaties met een verhoogd risico daarop zoals bij zwangeren van een meerling, na IVF, met een placenta praevia of placenta bilobata. Vaginale color doppler echoscopie is hiervoor kwalitatief beter geschikt dan de in de geciteerde screeningstudies toegepaste transabdominale echoscopie. Wanneer de diagnose vasa praevia tijdens de zwangerschap is gesteld is het timen van de sectio van belang. Het klakkeloos overnemen van in de literatuur gegeven adviezen om een sectio uit te voeren vanaf 35 weken amenorroe kan leiden tot ernstige neonatale respiratoire complicaties.¹⁸ Bij het plannen van een sectio vóór 39 weken amenorroe wordt het toedienen van corticosteroïden aan de moeder aanbevolen.¹⁹

Literatuur

1. Oyelese KO, Turner M, Lees C, Campbell S. Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:138-45.
2. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka

- K, Sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45:21-5.
3. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. Velamentous cord insertion into the lower third of the uterus is associated with intrapartum fetal heart rate abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:425-9.
4. Nomiya M, Toyota Y, Kawano H. Antenatal diagnosis of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa with color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:426-9.
5. Pretorius DH, Chau C, Poeltler DM, Mendoza A, Catanzarite VA, Hollenbach KA. Placental cord insertion visualization with prenatal ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1996;15:585-93.
6. Di Salvo DN, Benson CB, Laing FC, Brown DL, Frates MC, Doubilet PM. Sonographic evaluation of the placental cord insertion site. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:1295-8.
7. Sepulveda W, Rojas I, Robert JA, Schnapp C, Alcalde JL. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord: a prospective color Doppler ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:564-9.
8. Fung TY, Lau TK. Poor perinatal outcome associated with vasa previa: is it preventable? A report of three cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:430-3.
9. Bloedverlies in de tweede helft van de zwangerschap. NVOG-richtlijn maart. 2008. www.nvog.nl
10. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004;103:937-42.
11. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107:927-41.
12. Catanzarite V, Maida C, Thomas W, Mendoza A, Stanco L, Piacquadio KM. Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:109-15.
13. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. *Obstet Gynecol.* 2000;95:572-6.
14. Baulies S, Maiz N, Muñoz A, Torrents M, Echevarría M, Serra B. Prenatal ultrasound diagnosis of vasa praevia and analysis of risk factors. *Prenat Diagn.* 2007;27:595-9.
15. http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=richtlijn/item/pagina.php&id=26668&richtlijn_id=797
16. <http://www.vasaprevia.nl/>
17. http://www.nvog.nl/werkgroepen/nieuw111111116/notulen-ledenvergadering-d_d_-30-11-2007?objectSynopsis=#czyLuvDO5nms25pAusCXGA
18. Kirkeby Hansen A, Wisborg K, Uldbjerg N, Brink Henriksen T. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008;336:85-87.
19. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331:645-6.

SUMMARY

Vasa previa is a rare complication of pregnancy, which often results in fetal exsanguination. In recent years evaluation of the usefulness of several ultrasound techniques for screening for velamentous cord insertion and vasa previa have been published. This article presents a case-report of a patient with vasa previa and assesses screening-studies for velamentous cord insertion and vasa previa and how prenatal diagnosis might change the perinatal outcome of vasa previa. Screening for velamentous insertion has shown to possess a high specificity and negative predictive value; however it also has a medium-ranged sensitivity and positive predictive value. Studies have shown that perinatal outcomes significantly improve when prenatal diagnosis of vasa previa has been established.

TREFWOORDEN

vasa praevia; velamenteuze insertie van de navelstreng; prenatale screening; perinatale uitkomst

GEMELDE FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

J.P. Lips
Postbus 417
2000 AK Haarlem
Telefoon: (023) 5453545
E-mail: jlips@kg.nl

Preterm premature rupture of membranes in een derdelijns-centrum: is terugverwijzen naar de tweede lijn na de 32e week veilig voor de neonaat?

E. HOOGAKKER¹, C. HULZEBOS² EN G.G. ZEEMAN³

1 Medisch student, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, UMC Groningen

2 Kinderarts-neonatoloog, afdeling Neonatologie, UMC Groningen

3 Gynaecoloog-perinatoloog, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, UMC Groningen

INTRODUCTIE

Patiënt A, een mannelijke premaatuur van 32 weken werd in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) opgenomen in verband met respiratoire insufficiëntie. Moeder was gravida 2 para 1 en was van de 29e tot de 32e week opgenomen op de afdeling Verloskunde van het UMCG met preterm premature rupture of membranes (PPROM) waar zij celestone[®] chronodose kreeg toegediend. Bij een amenorroeëduur van 32 weken werd zij teruggeplaatst naar het regionale ziekenhuis. Diezelfde dag nog ontwikkelde zij weeënactiviteit en koorts en werd patiënt A spontaan geboren (1740 gram). Hij had een goede start (apgarscore 9 na 1 minuut), maar werd secundair respiratoir insufficiënt. In verband hiermee werd hij geïntubeerd en overgeplaatst naar het UMCG. Hij moest beademd worden met hoge drukken (inspiratoire druk van 35 cm H₂O en een positieve eind-inspiratoire druk van 4 cm H₂O) en 90% zuurstof. De thoraxfoto liet een beeld van infant respiratory distress syndrome (IRDS) graad 3 zien. Een pneumonie was daarbij niet uit te sluiten. Er werd gestart met intraveneuze antibiotica. Tevens werd eenmaal surfactant endotracheaal gegeven. Hierna verbeterde

de oxygenatie, maar persisteerden ventilatieproblemen, waarbij de thoraxexcursies beperkt waren en een respiratoire acidose bleef bestaan. Na enige uren beademen met hoge drukken (maximale inspiratoire druk 35 cm H₂O) kon de beademing vlot worden afgebouwd. Na extubatie (48 uur postpartum) werd continuos positive airway pressure (CPAP) gestart. Echoscopisch onderzoek van het cerebrum toonde een lamina-germinalisbloeding graad I rechts. Na vier dagen werd patiënt in goede conditie teruggeplaatst naar het verwijzende ziekenhuis. Tijdens poliklinische controle op de gecorrigeerde leeftijd van achttien maanden werden geen bijzonderheden gezien op het gebied van respiratoire of neurologische functies.

Het vroegtijdig breken van de vliezen (PPROM), komt voor in circa 3% van alle zwangerschappen en gaat in 30–40% vooraf aan gevallen van vroeggeboorte.¹ PPRM draagt voor circa 20% bij aan de perinatale sterfte en heeft eveneens een belangrijk aandeel in de perinatale morbiditeit.² Een afwachtend beleid bij PPRM kent potentiële nadelige gevolgen, zowel foetaal als maternaal, zoals sepsis, amnionitis, abruptio placentae en navelstrengprolaps. De huidige Nederlandse

richtlijn schrijft voor dat, indien de geboorte naar verwachting aanstaande is bij een amenorroeëduur tussen de 24 en 32 weken, de behandeling van de moeder/neonaat dient plaats te vinden in een perinataal centrum³ en dat zij na 32 weken worden terugverwezen naar het verwijzende regionale ziekenhuis. Deze gang van zaken is echter niet wetenschappelijk onderbouwd en het is niet bekend of deze terugverwijzing extra risico's met zich meebrengt voor de opvang en initiële respiratoire stabilisatie van de neonaat. Immers, er is een toegenomen kans op respiratoire problemen in geval van langdurig bestaande oligo- of anhydramnion^{1,2}, zoals het zogenaamde dry lung syndrome (DLS). De neonaat verkeert hierbij in een toestand van ernstige respiratoire insufficiëntie waarbij initieel zeer hoge beademingsdrukken nodig zijn, waarna het kind zeer snel opknapt.⁴ Dit lijkt achteraf ook het geval te zijn geweest met bovenbeschreven patiënt. Na de observatie van dit ongebruikelijke klinische beloop bij dit premature jongetje hebben we de aanbevelingen in de vigerende NVOG-nota tegen het licht willen houden. Hierbij doelen we specifiek op de toegenomen kans op respiratoire morbiditeit, waarvoor ongebruikelijk hoge beademings-

drukken nodig kunnen zijn om de long te openen. Er is onderzocht in hoeverre het DLS een rol speelt bij de geboorte na 32 weken en wat de specifiek onderliggende pathofysiologie is.

MATERIAAL EN METHODEN

Studiegroepen

In de vierjarige periode van januari 2002 tot januari 2006 is een retrospectieve analyse uitgevoerd van eenlingzwangerschappen waarbij gedocumenteerde PPRM optrad tussen de 24 en 34 weken. Het betreft zwangerschappen bij vrouwen die ofwel in het UMCG zijn bevallen, ofwel langere tijd opgenomen zijn geweest, waarna ze zijn teruggeplaatst naar het verwijzende regionale ziekenhuis, waar de geboorte plaatsvond. Vrouwen zwanger van een foetus met ernstige congenitale afwijkingen werden geëxcludeerd. De gegevens over identificatie van zwangerschappen die werden gecompliceerd door PPRM, werden verkregen via de elektronische database van de afdeling Obstetrie van het UMCG. Daarnaast werden eveneens alle kinderen die in het UMCG opgenomen zijn geweest en voor de 32e week zijn geboren, gecontroleerd op aanwezigheid van PPRM bij de moeder tijdens de zwangerschap. De maternale gegevens zijn verzameld uit de statussen van de zwangere vrouwen uit het UMCG en de partusverslagen van de moeders uit de desbetreffende regionale ziekenhuizen. De neonatale gegevens kwamen van de afdeling Neonatologie van het UMCG en de ontslagbrieven van de neonaten uit de desbetreffende regionale ziekenhuizen. De ouders hebben hiervoor schriftelijk toestemming gegeven. De diagnose PPRM werd gesteld bij een suggestieve anamnese voor gebroken vliezen, bevestigd door speculumonderzoek bij opname, waarbij vocht werd verkregen uit de fornix posterior van de vagina en/of door echografie waarbij een oligohydramnion werd vastgesteld. De patiënten werden in twee groepen verdeeld. De eerste groep is bevallen na 32 weken in het UMCG. De tweede groep bestaat uit zwangere vrouwen die opgenomen zijn geweest in het UMCG met PPRM en na een amenorroe duur van 32

weken zijn teruggeplaatst naar het verwijzende regionale ziekenhuis. De twee groepen werden met elkaar vergeleken wat betreft zwangerschapsgerelateerde en neonatale gegevens.

Alle patiënten kregen celestone[®] chronodose toegediend. Rectovaginale en urinekwelen werden afgenomen. Patiënten die groep B streptokokken (GBS)-drager bleken te zijn kregen durante partu antibioticaprofylaxe toegediend. In geval van koorts werd breed spectrum antibiotica toegediend en de partus nagestreefd. Neonatale early onset sepsis was gedefinieerd als een positieve bloedkweek binnen 72 uur na de geboorte. Van een late onset sepsis was sprake wanneer die na 72 uur optrad. Perinatale sterfte werd gedefinieerd als sterfte tot 28 dagen na de geboorte. Het DLS werd gediagnosticeerd wanneer er sprake was van een latentieperiode (de tijd tussen het breken van de vliezen en de partus) langer dan vier dagen na optreden van PPRM, ernstige respiratoire insufficiëntie na de geboorte waarbij zeer hoge drukken nodig waren en een ongebruikelijk snelle verbetering optrad binnen 72 uur.

Statistische analyse

Voor de continue en dichotome variabelen is respectievelijk gebruik gemaakt van de Student t-toets of de Mann-Whitney-toets en de Chi-square. Een tweezijdige P-waarde van < 0,05 werd beschouwd als een significant verschil.

RESULTATEN

In totaal werden in de studieperiode in het UMCG 119 vrouwen geïdentificeerd bij wie PPRM optrad tussen 24 en 34 weken amenorroe duur. In totaal bleven 38 (32%) van deze vrouwen zwanger tot minstens 32 weken, de overige 81 (68%) vrouwen waren inmiddels bevallen voor 32 weken. 19 van de 38 vrouwen werden conform de vigerende NVOG-nota terugverwezen naar het regioziekenhuis van herkomst (de *tweedelijns*groep genaamd). De andere 19 behoorden a priori reeds tot the UMCG-populatie (de *UMCG-groep* genaamd). Tabel 1 laat de eigenschappen van de patiëntenpopulatie zien. Leeftijd en graviditeit, GBS-dragerschap en steroïdentoediening waren statistisch niet significant verschillend in beide groepen. De perinatale uitkomsten worden weergegeven in tabel 2. Er waren geen statistisch significante verschillen wat betreft de partusmodus, het geboortegewicht, beademingsbehoefte, het optreden van respiratory distress syndrome (RDS), intraventriculaire bloedingen, early en late onset sepsis, necrotiserende enterocolitis of perinatale sterfte. De amenorroe duur bij het breken van de vliezen was met twee dagen significant korter in de tweedelijns groep ten opzichte van die in de UMCG-groep, waarbij het de vraag is of dit ook klinisch relevant is. De latentieperiode tussen het breken van de vliezen en de geboorte is significant

Factor	(UMCG) (n = 19)	(Elders) (n = 19)	P-waarde
Maternale leeftijd*	30,8 ± 5,7	29,8 ± 4,5	.53
Gestatie duur bij PPRM (d)*	216,4 ± 22,3	214,1 ± 5,3	.01
Nullipara (n)	8	8	1.0
Groep B-strept.-drager (n)	7	8	.54
Onbekend	0	1	
Steroïden (n)			
Nooit	0	0	1.0
Eenmalig	2	0	.15
Twee keer	14	19	.02
>2	3	0	.07

Tabel 1. Maternale gegevens van vrouwen met PPRM en geboorte > 32 weken.

* gemiddelde ± standaarddeviatie

korter in de UMCG-groep versus de tweedelijngsgroep. In totaal werden veertien kinderen opgenomen op de neonatale intensive care in de UMCG-groep en zijn er drie kinderen in de tweedelijngsgroep terugverwezen naar het UMCG om opgenomen te worden op de NICU. DLS werd één keer gediagnosticeerd in de tweedelijngsgroep (zie beschreven casus). Er waren geen gevallen van perinatale sterfte.

DISCUSSIE

De resultaten van deze retrospectieve pilotstudy geven inzicht in de neonatale morbiditeit die optreedt bij vroeggeboorte van een eenling, na PPROM tussen 24 en 34 weken.

Een van de belangrijkste bevindingen is dat drie neonaten (16%), die in een tweedelijngsziekenhuis geboren zijn, met spoed direct postpartum overgeplaatst moesten worden naar het UMCG met ernstige ademhalingsproblemen.

McIntosh et al. beschrijven vier (11%) prematuren die zich, na een zwangerschap gecompliceerd door PPROM, presenteerden met ernstige respiratoire insufficiëntie, zoals wordt gezien bij longhypoplasie.⁵ Longhypoplasie is een bekende complicatie na vroege en langdurige PPROM.⁶ Neonaten met dit probleem hebben een ernstige respiratoire insufficiëntie direct na de geboorte. Adequate ventilatie kan, als het al mogelijk is, alleen worden bereikt met erg hoge drukken. Hierdoor kunnen pneumothoraces ontstaan en zijn de sterftecijfers hoog. In geval van overleven zijn langdurige ademhalingsondersteuning en zuurstoftoediening nodig. Echter, McIntosh beschrijft dat na initiële ventilatie met zeer hoge drukken, een onverwachte en dramatische verbetering plaatsvond van de respiratoire conditie binnen de eerste 48 uur.⁵ Geen van deze neonaten kreeg surfactant toegediend. De auteurs noemden dit verschijnsel het 'dry lung syndrome', een vorm van 'tijdelijke functionele longhypoplasie'. Kittermann⁷ en Sakai⁸ beschreven vervolgens een vergelijkbaar klinisch beloop in enkele premature neonaten. Dit laatstgenoemde casereport is interessant omdat endotracheale toediening

Uitkomst	partus UMCG (n = 19)	partus elders (n = 19)	P-waarde
Gestatieduur bij bevalling (d)*	236.2 ± 9.3	240.8 ± 15.1	.63
Latentieduur (d)*	19.8 ± 23.2	26.7 ± 16.3	.04
Wijze van bevallen (n)			
Spontaan vaginaal	14	10	.18
FE/VE	1	1	1.0
Sectio caesarea	4	8	.16
Geboortegewicht (g)*	2078 ± 493	2214 ± 542	.55
Opname NICU	14	3	< 0.05
Totaal aantal baby's beademd	3	3	1.0
RDS	1	2	.22
Surfactant	0	3	.29
Dry lung syndrome	0	1	.31
IVH	0	1	.31
Early Onset Sepsis	1	1	1.0
Late Onset Sepsis	1	0	.31
Necrotiserende enterocolitis	0	0	1.0
Perinatale sterfte	1	0	.31

Tabel 2. Perinatale uitkomsten van eenlingen geboren na een zwangerschap gecompliceerd door PPROM en partus 32 weken.

*gemiddelde ± standaarddeviatie

van adrenaline resulteerde in een dramatische verbetering van de beademingsparameters.

Dry lung syndrome (DLS) leek in onze pilotstudy eenmalig voor te komen (zie beschreven casus). Voor de diagnose DLS wordt wel verondersteld dat er geen sprake is van een RDS en/of een infectie.⁴ Echter, in de klinische praktijk zijn zowel RDS als een infectie bij genoemde populatie niet op voorhand uit te sluiten. Behandeling zal derhalve bestaan uit surfactant en antibiotica. Ook bij de bovenbeschreven casus kan er gezien de afname van zuurstofbehoefte na surfactant wel initieel sprake zijn geweest van RDS. Het klinisch beloop daarna is echter wel in overeenstemming met DLS. Met een beschreven incidentie van 3.2% (McIntosh) en 5% in deze serie lijkt DLS niet zo zeldzaam ondanks de sporadische beschrijving van slechts zeven patiënten in de literatuur.^{4,7,8} Er zijn alleen speculaties mogelijk omtrent het pathofysiologische mechanisme onderliggend aan het unieke respiratoire probleem bij DLS. Er wordt wel gesuggereerd dat externe compressie van de borstkas met continu verlies van longvocht resulteert in het collaberen van de kleine bronchi en bronchioli van de foetale long. De druk die nodig is om de capillaire werking, die de beweging van

lucht door een met vocht gevulde nauwe buis verhindert, te overkomen, dient dan veel hoger te zijn dan gebruikelijk. Het is wel bekend dat met vocht gevulde longen, in plaats van met lucht gevulde longen, al bij veel lagere drukken opengaan, deels omdat de capillaire werking verminderd wordt. Dus is het mogelijk dat het endotracheaal toedienen van fysiologisch zout therapeutisch is gebleken in plaats van de farmacologische werking van adrenaline in de casus beschreven door Sasaki⁸. Kortom, DLS lijkt een aparte reversibele klinische entiteit die wel degelijk kan optreden na PPROM en mogelijk vaak niet onderkend wordt, dus meer aandacht verdient door middel van epidemiologische en experimentele research. De kinderarts die premature neonaten opvangt na een zwangerschap gecompliceerd door PPROM en een initieel beeld gelijkend op longhypoplasie tegenkomt, moet ervan op de hoogte zijn dat sommigen van deze neonaten ongebruikelijk hoge beademingsdrukken bij de initiële resuscitatie nodig hebben. Vervolgens kan een dramatisch snelle verbetering van de respiratoire conditie optreden met normale longfunctie binnen 72 uur. In dergelijke gevallen zou dan mogelijk sprake geweest kunnen zijn van DLS. Helaas zijn er van tevoren geen bruikbare indicatoren

beschreven voor het voorspellen van DLS behoudens wellicht langdurige oligo/anhydramnion. Gezien de gesuggereerde pathofysiologische overwegingen kan endotracheale installatie van vocht (surfactant of fysiologisch zout) in dergelijke gevallen overwogen worden.

De langere latentieperiode bij de tweedelijnsgroep kan te maken hebben met het termineren van de zwangerschap in een eerder stadium in het UMCG vergeleken met de regionale centra. Uit de huidige richtlijn blijkt dat normaliter bij een amenorroedeuur van 37 weken wordt besloten tot inleiding van de bevalling. Sommigen adviseren echter eerder hiertoe over te gaan.^{9,10} Dit was ook in het UMCG het geval waardoor mogelijk bias is geïntroduceerd in deze pilotstudie. Het is de verwachting dat het Nederlandse beleid zal worden aangepast afhankelijk van de resultaten van de momenteel in Nederland lopende gerandomiseerde studie.¹¹ Het aantal kinderen dat opgenomen is geweest op een NICU is begrijpelijkerwijs hoger in het UMCG, aangezien bijna alle prematuur geboren kinderen, uit logistieke overwegingen hier terecht komen.

Wij vonden geen overtuigende reden om het huidige verwijfsbeleid om zwangere vrouwen met langdurig gebroken vliezen bij 32 weken terug te plaatsen naar het regionale ziekenhuis, in twijfel te trekken. Echter, deze data betreffende neonatale uitkomsten na PPRM moeten worden gezien in het licht van een retrospectieve studie, waarbij slechts gebruik kon worden gemaakt van kleine aantallen waardoor gemakkelijk een type II-fout kan optreden en mogelijk wel bestaande verschillen niet aan het licht komen. Een beperking van deze retrospectieve studie is de geobserveerde onvolledige statusvoering waardoor wellicht relevante informatie ontbreekt. Desalniettemin kan wel geconcludeerd worden dat een substantiële hoeveelheid kinderen is geconfronteerd met enige morbiditeit. Wanneer de opvang van neonaten na langdurige PPRM plaatsvindt

in een tweedelijnsziekenhuis moet in een op de zes gevallen rekening worden gehouden met ernstige ademhalingsproblemen die vereisen dat het kind met spoed wordt overgeplaatst naar een perinataal centrum. Het is belangrijk de perinatale complicaties, die de gezondheid van de neonat negatief kunnen beïnvloeden, beter in kaart te brengen bij PPRM en geboorte na 32 weken. In dit cohort betreft dit de initiële opvang en behandeling bij ernstige respiratoire problemen. Gelet op het voorgaande wordt geadviseerd om zowel verder onderzoek te doen naar het optreden van DLS als naar het huidige verwijfsbeleid omtrent PPRM. Dit kan gerealiseerd worden door deze pilotstudie eveneens uit te breiden naar de andere perinatale centra in Nederland.

Literatuur

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
2. Hnat MD, Mercer BM, Thurnau G et al. Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 32 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:164-8.
3. Nota verwijzing naar een perinatologisch centrum; Samenwerking tweede en derde lijn. NVOG 2007.
4. Losa M, Kind C. Dry lung syndrome: complete airway collapse mimicking pulmonary hypoplasia? *European Journal of Pediatrics* 1998;157:935-8.
5. McIntosh N. Dry lung syndrome after oligohydramnios. *Arch Dis Child* 1988;63:190-3.
6. Thibeault DW, Beatty EC Jr, Hall RT, Bowen SK, O'Neill DH. Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. *J Pediatr* 1985;107:273-7.
7. Kitterman JA. Transient severe respiratory distress mimicking pulmonary hypoplasia in preterm infants. *J Paediatr* 1993;123:969-74.
8. Sakai T, Igarashi Y, Aiba S, Kuba Y, Asanuma A. New interpretation and management of dry lung syndrome: a case report. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:510-4.
9. American College of Obstetricians and Gynaecologists. *Premature Rupture of Membranes. ACOG practice bulletin* 80, 2007.
10. Het breken van de vliezen voor het begin van de baring. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Richtlijn 47, 2002.
11. Van der Ham DP, Nijhuis JC, Mol BW et al. Induction of labour versus expectant management in women with PPRM between 34 and 37 weeks (the PPRMEXIL trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:11.

SUMMARY

National guidelines in The Netherlands state that women with preterm premature rupture of membranes (PPROM), and expected to deliver before 32 weeks gestation are transferred to a perinatal center with full NICU facilities. After 32 weeks such women are generally transferred back to the referring community hospital in the expectation that the infant, once born, no longer requires NICU care. The objective was to evaluate neonatal outcome, particularly related to respiratory morbidity, of pregnancies complicated by PPRM depending on whether the delivery took place in a perinatal centre or in a regional community hospital. A retrospective analysis of all singleton pregnancies with PPRM between 24 and 34 weeks performed between January 2002 and January 2006 included 119 women of whom 38 delivered after 32 weeks: Nineteen women delivered in the perinatal center and 19 women in a community hospital. Three (16 %) neonates required emergency intubation, transfer and admission to the NICU due to respiratory problems, one of whom might have had dry lung syndrome. The results of this pilot study suggest that further research into the true incidence of dry lung syndrome as well as the current referral practice is needed in order to draw firm conclusions. This can be realized by extending this pilot study to include other Dutch perinatal centers.

TREFWOORDEN

preterm premature rupture of membranes, dry lung syndrome

CORRESPONDENTIEADRES

Gerda G. Zeeman
Gynaecoloog-perinatoloog UMCG
Hanzeplein 1, CMC-V
9700 RB Groningen
Telefoon: (050) 3613020
E-mail: g.g.zeeman@og.umcg.nl

Indienen kwaliteitsprojecten 2009

V. VAN DOOREN

Directeur Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Beste leden,

Hierbij wil ik u graag informeren over de manier waarop de subsidie voor kwaliteitsprojecten in 2009 georganiseerd gaat worden. De zogenaamde kwaliteitsgelden zijn € 0,50 uit het normtarief van de medisch specialist, bestemd voor kwaliteitsbeleid van medisch specialisten dat niet reeds op een andere manier wordt gefinancierd. De kwaliteitsgelden zijn voor het jaar 2009 in de vorm van een subsidie aan de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) uitgekeerd. Het bureau van de Orde van Medisch Specialisten is belast met de uitvoering van de administratieve organisatie en het (administratief) coördineren van de verschillende projecten bij de Wetenschappelijke Verenigingen. De kwaliteitsgelden stellen ons

in staat om financiering te krijgen voor kwaliteitsprojecten die voor onze beroepsgroep van belang zijn. We kunnen zowel projecten indienen die met name voor onze eigen doelgroep van belang zijn (monodisciplinaire projecten), als projecten die specialisme-overschrijdend zijn (multidisciplinaire projecten). Wij stellen u hierbij in de gelegenheid projecten in te dienen via Kwaliteit@NVOG.nl.

Om financiering van de projectaanvraag rond te kunnen krijgen, is het van belang dat de aanvraag aan bepaalde voorwaarden voldoet, dit geldt zowel voor de toelichting van de aanvraag als voor de begroting. Een handleiding voor de aanvragen kunt u vinden op de website van NVOG (www.NVOG.nl) onder 'Commissies > Koepel Kwaliteit > Informatie' (besloten gedeelte).

De prioriteit van de projectaanvragen wordt bepaald door de Koepel Kwaliteit en vervolgens ingediend bij het uitvoerend bureau van SKMS. De reden dat er prioriteiten gesteld moeten worden is dat het bedrag dat per Wetenschappelijke Vereniging beschikbaar is gesteld, is gemaximeerd. Ook het toetsen van de projecten (aan de randvoorwaarden die door SKMS aan de projecten zijn gesteld) gebeurt binnen de Koepel Kwaliteit. De aanvragen kunnen vanaf vandaag ingediend worden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u mij altijd bellen/mailen (telefoon: 030 28 23 810, e-mail: veroniquevandooren@nvog.nl)

Veronique van Dooren

AUTEUR: S.F.P.J. COPPUS

E-MAIL: S.COPPUS@MMC.NL

*Slieker-ten Hove MC, Pool-
Goudzwaard AL, Eijkemans MJ,
Steegers-Theunissen RP, Burger CW,
Vierhout ME.
Am J Obstet Gynecol 2008;
[Epub ahead of print].*

Hoge prevalentie van uterovaginale prolaps

Middels vragenlijstonderzoek trachtten de auteurs van deze studie de prevalentie van prolaps (POP) in de algemene bevolking te achterhalen. Daarnaast werden risicofactoren voor het optreden van POP geïnventariseerd. Vrouwen werden geclassificeerd als symptomatisch indien zij positief antwoordden op de vraag of er sprake was van het voelen of zien van een vaginale uitstulping. 2979 vrouwen tussen 45 en 85 jaar werden aangeschreven, waarvan er 1869 (62,7%) de vragenlijst retourneerden. Drie kwart van deze vrouwen gaf toestemming voor het gebruik van de vragenlijsten, en na exclusie van de incomplete vragenlijsten bleven er 1224 over voor nadere analyse. De prevalentie van symptomatisch POP bleek hoog met 11,4%. In multivariabele analyse bleken prolapsklachten tijdens de zwangerschap, een maternale anamnese van prolaps en huidig zwaar fysiek werk geassocieerd met het vóórkomen van prolaps. Deze drie factoren tezamen verklaren nagenoeg 50% van alle POP. De auteurs concluderen dat op basis van deze data vroegtijdige identificatie van risicopatiënten mogelijk wordt, waarbij eventuele preventieve strategieën nader onderzocht kunnen worden.

Geen effect aspirine bij IVF-patiënten met een eerder implantatiefalen

*Lambers MJ, Hoozemans DA,
Schats R, Homburg R, Lambalk CB,
Hompes PG.
Fertil Steril 2008;
[Epub ahead of print]*

Of aspirine de kans op zwangerschap bij IVF vergroot is momenteel nog onderwerp van discussie. Deze dubbelblind, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie onderzocht of gebruik van laag gedoseerde aspirine in een geselecteerde patiëntpopulatie, namelijk vrouwen met tenminste één niet succesvolle IVF-behandeling in de voorgeschiedenis, tot een hoger zwangerschapscijfer leidt. 169 vrouwen werden gerandomiseerd, waarbij de studiemedicatie werd gegeven vanaf start met OAC, tot op de dag van de zwangerschapstest. Indien zwanger, werd studiemedicatie gecontinueerd tot 12 weken amenorroe duur. In de groep behandeld met aspirine werden 28 doorgaande zwangerschappen gezien (35,4%), tegen 26 zwangerschappen in de placebogroep (31,0%) hetgeen niet statistisch significant verschillend was. Doorbloeding van de uterus, gemeten met dopplersonderzoek van de arteria uterina, gemeten op diverse tijdstippen in de IVF-cyclus, bleek niet verschillend in beide groepen. De auteurs concluderen dat gebruik van aspirine in deze selecte patiëntpopulatie niet ondersteund kan worden op basis van bovenstaande gegevens, maar ook dat de discussie over gebruik van aspirine bij IVF nog niet gesloten is.

Richtlijnen voor auteurs NTOG

Het *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie* (NTOG) stelt zich ten doel haar leden te informeren over ontwikkelingen op het gebied van de Obstetrie, Gynaecologie, Oncologie, Perinatologie en Voortplantingsgeneeskunde.

Met hoofdartikelen tracht het tijdschrift haar lezers op de hoogte te houden van onderzoek en researchresultaten die waardevol en interessant zijn binnen de vakgebieden.

INDIENEN VAN EEN BIJDRAGE

Accreditatie

Het schrijven van een artikel voor het NTOG wordt met zes punten geaccrediteerd. Deze accreditatie wordt éénmalig per jaar verleend, ongeacht het totaal aantal geschreven artikelen in dat jaar.

Lengte

U dient de lengte van uw artikel zoveel mogelijk te beperken tot maximaal 2.500 woorden (drie tot vier pagina's NTOG), inclusief literatuurvermeldingen en exclusief afbeeldingen.

Titel

De titel speelt een belangrijke rol bij de beslissing om een artikel al dan niet te lezen. Zorg voor een pakkende titel, die niet te lang is. Kies voor:

- a. een titel waarin voor een praktisch probleem een praktische oplossing wordt geboden, of
- b. een titel waarin een intrigerende vraagstelling ligt opgesloten.

De redactie kan, in overleg met de auteur, de titel aanpassen.

Introductie

Het artikel dient voorzien te worden van een pakkende introductie, waarmee het artikel in vijf à zes regels wordt samengevat. Naast de titel speelt ook het intro een belangrijke rol in het al dan niet lezen van het artikel.

Summary

Het artikel dient te worden aangeleverd inclusief een korte Engelse samenvatting van maximaal 150 woorden.

Trefwoorden

Het artikel dient voorzien te worden van drie tot zes trefwoorden ten behoeve van de index.

Verklaring belangenverstrengeling

U dient een korte verklaring van mogelijke (financiële) belangenverstrengeling en/of belangenconflicten toe te voegen. Voorbeelden hiervan kunt u vinden op het NVOGnet, NVOG, bestuur. De verklaring hoeft niet langer te zijn dan enkele regels.

Een voorbeeld:

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling:

- geen
- opsomming bedrijven, bedragen etc.

Tekst

- Maak bij lange teksten gebruik van tussenkopjes.
- Houd het gebruik van tabs in de tekst zo beperkt mogelijk.
- Gebruik geen voetnoten. Maak alleen gebruik van eindnoten indien dat noodzakelijk is.
- Bedankjes aan personen, afdelingen, instellingen, etcetera, op een aparte pagina bijvoegen.

Spelling en taalgebruik

- Voor de spelling van de Nederlandse taal wordt de voorkeurspelling volgens de Woordenlijst van de Nederlandse Taal, het zogenaamde Groene Boekje van oktober 2005, gevolgd.
- Voor de spelling van medische terminologie wordt uitgegaan van de laatste editie van in eerste instantie het Geneeskundig Woordenboek van Pinkhof-Hilfman en in de tweede instantie het Zakwoordenboek der Geneeskunde van Coelho. De redactie behoudt zich het recht voor zonedig veranderingen in woordgebruik, zinsbouw, koppen, spelling en indeling aan

te brengen. Essentiële veranderingen geschieden uiteraard in overleg met de auteur.

- Schrijf in de tekst getallen tot twintig voluit, voor zover dat niet storend is.
- Schrijf afkortingen voluit.
- Zorg voor leestekens en diakritische tekens, bijvoorbeeld patiënten in plaats van patienten.
- Breek woorden niet af aan het einde van de zin. Maak bij tekstverwerkingsprogramma's gebruik van automatisch afbreken.

Literatuurvermeldingen

Het aantal literatuurvermeldingen dient beperkt te zijn en de literatuurverwijzingen moeten aansluiten bij de kern van uw artikel.

De literatuurlijst wordt gerangschikt naar het nummer van de verwijsnoot. De literatuurreferenties dienen opgegeven te worden met vermelding van de namen van de auteurs, complete titel van het artikel, bron, jaartal, deelnummer, paginanummers van de eerste en laatste bladzijde.

De redactie volgt de regels van de *Vancouver Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, als volgt:

Elk nummer krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters van alle auteurs (indien meer dan 6, alleen de eerste 3 noemen, daarna et al); volledige titel van de publicatie; de naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens de Index Medicus (in twijfel voluit); jaartal; deelnummer; eerste en laatste bladzijde.

Volg onderstaande voorbeelden voor: een publicatie van een commissie (1), een ongesigneerd artikel (2), een gewoon tijdschriftartikel (3), een boek (4), een hoofdstuk uit een boek onder redactie (5) en een publicatie van een instantie (6). Indien een bron in een tijdschrift is gepubliceerd, dienen de titel, jaargang en pagina's schuin gedrukt te zijn. Voor overige publicatievormen geldt dit niet.

1. International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1982; 284: 1766–70.
2. Anonymus. Nieuwe richtlijnen voor inzenders kopij. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1849–52.
3. Polee JRB, Vegter JJM, Hellemans N, Nieweg HO. De d-xyloseproef bij aandoeningen van de dunne darm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1960; 104: 1989–94.
4. Lindeboom GA. Begrippen in de geneeskunde. 3e ed. Amsterdam: Rodopi, 1982.
5. van der Veen J. Adenovirussen. In: Wilterdink JB, red. *Medische virologie*, 2e ed. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1979: 41–50.
6. Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad. *Farmacotherapeutisch Kompas* 1982. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1982.

Auteursgegevens

Voorzie uw manuscript volledig van naam en voorletters, adres, e-mail adres, telefoonnummer, titelatuur, specialisaties en functies. Als er sprake is van meer dan één auteur, geef dan de volledige gegevens van één contactpersoon (één van de auteurs).

Het manuscript

- De tekst aanleveren via e-mail, tekstverwerkingsprogramma Word.
- Maak gebruik van een titelpagina met de gegevens van de auteur.
- Maak gebruik van pagina- en regelnummering.
- Plaats bij literatuurverwijzing een noot boven de regel (superscript) ná het leesteken waarmee de bewering wordt afgesloten. Wordt er meer malen naar dezelfde bron verwezen, dan telt de eerste verwijzing.
- Geef in de tekst aan waar u de figuur of tabel geplaatst wilt zien.
- Zend afbeeldingen in de vorm van contrastrijke digitale afbeeldingen (jpg, gif, bmp) met

minimum resolutie 300 dpi, foto's of dia's. Zowel kleur als zwart-wit is mogelijk. Vermeld bij foto's achterop de afbeelding met een watervaste stift wat de bovenkant is.

- Meegestuurd foto's en/of andere illustraties worden niet teruggestuurd, maar bewaard in het archief van de uitgever, tenzij nadrukkelijk anders overeengekomen.
- Tevens bestaat de mogelijkheid de afbeeldingen, grafieken en tabellen in PowerPoint-formaat of als pdf-bestand aan te leveren, mits deze van goede kwaliteit zijn.
- Voorzie iedere illustratie van een onderschrift.
- Bij een casuïstiek wordt in principe en voor zover mogelijk altijd een illustratie verwacht.
- Maak grafieken en schema's met zo min mogelijk lijnen. Houd bij letters en tekens in figuren rekening met eventuele verkleining.
- Geef een beschrijving van gebruikte statistische methodes.

AUTEURSRECHT

Door het aanbieden van kopij verklaart de auteur, dat:

1. hij/zij het recht van publicatie aan de redactie overdraagt;
2. het manuscript niet tevens aan een ander tijdschrift ter publicatie aangeboden is en niet reeds eerder is gepubliceerd, tenzij anders overeengekomen met de redactie;
3. hij/zij ermee instemt dat de redactie beoordeelt of het artikel gepubliceerd wordt;
4. dat de met name genoemde personen, die op enigerlei wijze aan het tot stand komen van het artikel hebben bijgedragen, akkoord gaan met de vermelding van hun naam;
5. dat de betrokkenen toestemming hebben gegeven voor het publiceren van reeds eerder gepubliceerd materiaal of van foto's waarop een persoon herkenbaar is;
6. de redactie en de uitgever niet

aansprakelijk zijn voor het zoekraken van de kopij. Houdt daarom zelf een kopie van uw artikel;

7. de redactie en de uitgever niet aansprakelijk zijn voor eventuele nadelige gevolgen van toepassing van in het tijdschrift beschreven diagnostiek en behandeling. Wel neemt de redactie op zich de kopij in dit opzicht zeer kritisch te beoordelen;
8. de redactie heeft het recht om ingeleverde kopij in te korten dan wel aan te passen.

DRUKPROEVEN

- De eerste auteur krijgt eenmaal de gelegenheid om de drukproef te corrigeren. Er dient binnen 48 uur gereageerd te worden. Daarna is de versie definitief.
- De uitgever is niet verantwoordelijk voor fouten en/of imperfecties die na goedkeuring van de proefversie nog worden ontdekt of die in de uiteindelijke uitgave aanwezig blijken.
- Het is niet mogelijk om na de goedkeuring van de proefversie nog wijzigingen in tekst, volgorde of illustraties aan te brengen.

Hoofdredacteur

Dr. S.A. Scherjon
p/a Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Inzending kopij

Redactiesecretariaat NTOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
e-mail: ntog@nvog.nl
Kopij aanleveren via e-mail

Uitgever

DCHG Partner in medische communicatie
Zijlweg 70
2013 DK Haarlem
e-mail: info@dchg.nl